FAMILIÄRE PLURIGLANDULÄRE INSUFFIZIENZ– KLINISCHE, IMMUNOLOGISCHE, IMMUNGENETISCHE UND EUGENISCHE ASPEKTE MIT DEM VERSUCH EINER GENOTYPISIERUNG DER HLA – REGION AUF DEM CHROMOSOM NR. 6

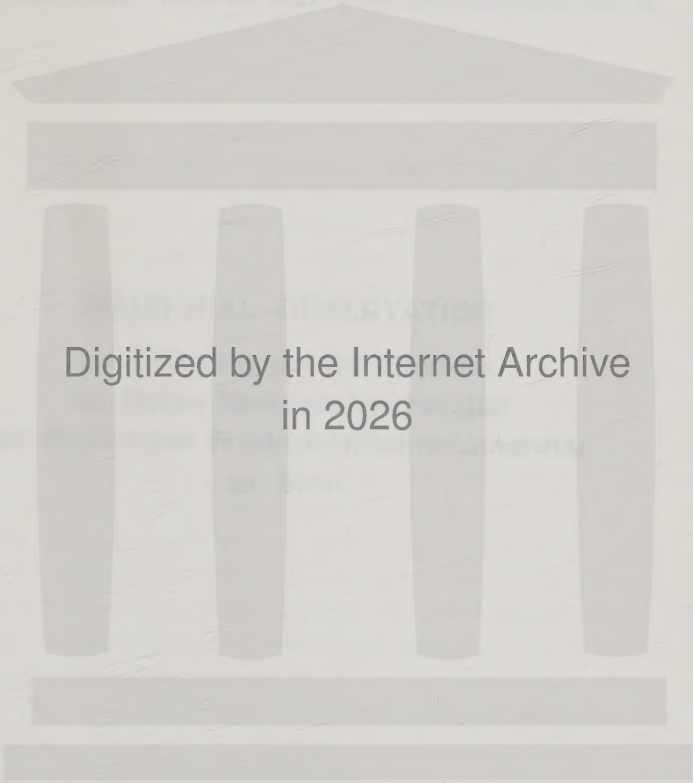
INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

GABRIELE JETTER
aus Bonn

BONN 1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546506_0030

FAMILIÄRE PLURIGLANDULÄRE INSUFFIZIENZ– KLINISCHE, IMMUNOLOGISCHE, IMMUNGENETISCHE UND EUGENISCHE ASPEKTE MIT DEM VERSUCH EINER GENOTYPISIERUNG DER HLA – REGION AUF DEM CHROMOSOM NR. 6

INAUGURAL–DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

GABRIELE JETTER
aus Bonn

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Heinz Weicker
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Rittner

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. med. Heinz Weicker

Druck: Dissertationsdruck M. Wehle, Hauptstr. 240
5305 Witterschlick; Tel. 02221/641113

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

V o r w o r t

Im Februar 1975 wurde Herr Prof. Dr. Heinz Weicker, Direktor des Instituts für Humangenetik der Universität Bonn, von einem Ehepaar um eine genetische Beratung gebeten, bei dem von Seiten des Mannes ein hereditäres Syndrom mit unklarem Vererbungsmodus vorliegt. Es handelt sich dabei um eine Polyendokrinopathie; da auch die Frau eine familiäre, allergische Belastung (leichte Ichthyosis congenita) aufweist, soll das Risiko für das gewünschte Kind abgeschätzt werden.

Da die Immungenetik in letzter Zeit in zunehmendem Maß zu entscheidenden Aussagen - auch für die genetische Beratung - gelangt, regte Herr Prof. Weicker eine Zusammenarbeit mit Herrn Prof.Dr. Christian Rittner, Institut für Gerichtliche Medizin der Universität Bonn, an, einem Spezialisten auf dem Gebiet der Immungenetik (klassisches HLA, Komplement, B/T-Zell-Ag, Bf, GLO, PGM_3 etc.).

An den Untersuchungen beteiligten sich daraufhin außerdem die Herren Dr. P. Wernet, Medizinische Universitätsklinik Tübingen (Iatype); Dr. H. Grosse-Wilde, Abteilung für Immunologie der Gesellschaft Strahlen- und Umweltforschung mbH, München (MLC); Dr. I. Stroehmann (Immunologie) und D. Niese (LTT), beide Rheumalabor der Medizinischen Universitätsklinik Bonn; sowie Prof. Dr. E. Schwinger, Institut für Gerichtliche Medizin Bonn (Karyotypisierung). Die Krankengeschichten der Familie W. wurden mir von der Medizinischen Universitätsklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. H.J. Dengler) sowie von Prof. Dr. H.L. Krüskemper in der 2. Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf zur Einsicht überlassen.

Ihnen allen und ihrem Mitarbeiterstab - hier sei vor allem Frau I. Täuberecht, Assistentin von Prof. Rittner, erwähnt - gilt mein besonderer Dank für ihre freundliche Unterstützung.

Vor allem aber halfen mir die zahlreichen Gespräche mit Herrn Prof. Weicker und Herrn Prof. Rittner, die mich beide durch die Zeit der Promotion geleitet haben, indem sie mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Vorwort
I. Einleitung und Problemstellung
II. Daten der Patientenfamilie
A. Genealogie, Stammbaum
B. Kasuistik
III. Daten aus der Literatur
A. Diagnosekriterien
B. Statistik
C. Vorstellungen zur Ätiologie und Pathogenese des Syndroms
IV. Immunologische und immungenetische Daten der Patientenfamilie
A. Material und Methoden
B. Resultate
1. HLA-A,B,C-Antigene
2. Bf-System
3. HLA-D-Determinanten
4. Sonstige B-Zell-Antigene
5. Homozygotie-Testung
6. Komplement-Komponenten
7. Lymphozytentransformationstest
8. Immunglobuline
9. Gewebeantikörper
1o. Karyotypisierung
C. Stammbaum mit immungenetischen Parametern
V. Diskussion
VI. Konsequenzen und Perspektive für die gentische Beratung
VII. Literaturverzeichnis
VIII. Lebenslauf

I. E I N L E I T U N G

Familiäre pluriglanduläre Insuffizienz - klinische, immunologische, immungenetische und eugenische Aspekte.

Das Syndrom der pluriglandulären Insuffizienz liegt vor, wenn die physiologische Funktion von zwei oder mehr endokrinen Drüsen durch primäre Erkrankung vermindert ist (6o).
Dabei sind - in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit - die Nebennierenrinde, die Schilddrüse, das endokrine Pankreas, die Nebenschilddrüsen und zuweilen auch die Gonaden betroffen.
Bei den entsprechenden, oft dramatischen klinischen Bildern (M. Addison, Hashimoto-Thyroiditis/Hypothyreose, Diabetes mellitus, hypocalcämische Tetanie) treten gehäuft weitere Krankheiten, z. T. auf möglicher autoimmuner Grundlage, auf, wie Magen-Darm-Störungen, perniciöse Anämie, Alopecie, Pilzbefall, Hepatitis, Konjunktivitis.
Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen den einzelnen Symptomkomplexen ist nicht nachzuweisen; auch konnte bislang kein gemeinsames ätiologisches Agens für die gleichzeitige Ausprägung mehrerer endokriner Dysfunktionen gefunden werden, das Syndrom ist weder angeboren noch infektiös bedingt. Als Ätiologie ein immunpathologisches Geschehen zu vermuten, zumal die Begleiterkrankungen z. T. in diesen Formenkreis gehören, liegt nahe.
Ein vermehrt familiäres Auftreten läßt an einen genetischen Zusammenhang denken; u. a. wird ein autosomal recessiver Erbgang vermutet.
Interpretationen dieser Art wurden schon 1963 von HUNG et al. (48) versucht mit der Hypothese einer genetischen Prädisposition für eine polyglanduläre Autoimmunisierung.

- PS: In der folgenden Betrachung werden die englische und die deutsche Schreibweise des Wortes Hypoparathyr(e)oidismus nebeneinander verwandt.

Ausgangspunkt für die vorliegende Studie ist der Wunsch eines jungen Ehepaars nach genetischer Beratung:
Bei der Generation des selbst erkrankten Ehemannes wurde im Schulalter ein idiopathischer Hypoparathyroidismus diagnostiziert; im Alter von 28 Jahren manifestierte sich bei beiden Brüdern ein M.ADDISON. Alopecia areata, Magen-Darm-Störungen, Pilzbefall und die zeitweise diagnostizierte Anaemia perniciosa der mit 11 Jahren verstorbenen Schwester ergänzen das Bild des Syndroms ebenso wie der im Alter von 31 Jahren auftretende insulinpflichtige Diabetes mellitus des Propositus. - Die hypocalcämischen Symptome der Mutter nach ihrer dritten Geburt können - trotz ihrer späteren normalen Calciumwerte - auf einen latenten Hypoparathyroidismus zurückzuführen sein. Auch läßt sich ihre Diathese zu Konjunktivitiden in das Gesamtbild einfügen.
Alle anderen Familienmitglieder sind in Bezug auf das Syndrom unauffällig.

Bei der Ehefrau ist - wie auch bei ihrer Schwester - eine leichte Ichthyosis congenita bekannt; eine familiäre Disposition für diese - wahrscheinlich auch allergisch bedingte - Erkrankung ist anzunehmen.

Das größere Risiko für das gewünschte Kind birgt jedoch zweifellos die familiäre pluriglanduläre Insuffizienz in sich. Deshalb wurde - außer durch vergleichende Literaturstudien sowie anhand von genealogischen, anamnestischen und klinisch-immunologischen Daten - mit dem Versuch einer Genotypisierung der immungenetischen Kopplungsgruppe auf Chromosom 6 nun angestrebt, den Vererbungsmodus dieser hereditären Polyendokrinopathie aufzuklären. Damit wurde auch die genetische Beratung zuverlässiger.

Da die speziellen familiären Aspekte die Basis aller weiteren Überlegungen und Untersuchungen darstellen, werden zuerst die D a t e n d e r P a t i e n t e n f a m i l i e beschrieben:

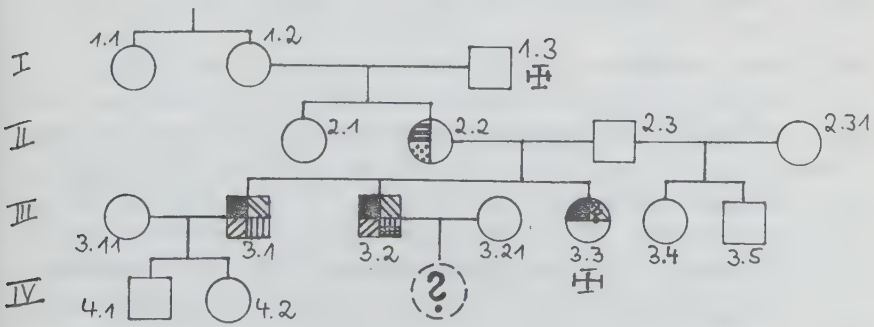
II. A Genealogie

Postuliert man für die Krankheitsentstehung eine homozygote Anlage eines seltenen, autosomal-recessiven Gens, wäre eine Verwandtenehe die nächstliegende Erklärung: sie kann jedoch aufgrund von Ahnenforschung in diesem Fall verneint werden.

Der Vater der betroffenen Geschwister ist in Bukarest geboren. Seine väterlichen Vorfahren lebten bis zum 17. Jahrhundert in Frankreich (dies spiegelt sich noch im Familiennamen wider) und gelangten dann im Lauf der Zeit nach Niedersachsen. Mütterlicherseits stammt seine Familie aus Oberbayern.
Die Mutter hingegen ist in Niederschlesien geboren und aufgewachsen. Ihre Vorfahren stammen aus Pommern und Schlesien.
Der Stammbaum ist z. T. bis ins 18. Jahrhundert belegt.

Allein schon durch die geographische Verteilung ist eine Blutsverwandtschaft auszuschließen. Damit ist die Wahrscheinlichkeit, daß es sich bei den betroffenen Geschwistern um die Ausprägung einer rezessiven, aber hier homozygot vorhandenen Anlage handelt, sehr gering, da das Krankheitsbild äußerst selten ist.

Die vermutete Heterozygotie wird durch die immungenetische Typisierung bestätigt (s. u.), für die wir Blut von lo Personen abgenommen haben, die in folgender verwandtschaftlicher Beziehung zueinander stehen:



Dabei bedeutet:		Blutabnahme
1.1	= Großtante Martha H. geb. 1899	X
1.2	= Großmutter Margarethe L. geb. 1895	X
1.3	= Großvater Hans L. gest. 1961	
2.1	= Tante Brunhilde R. geb. 1915	X
2.2	= Mutter Irmgard W. geb. 1919	X
2.3	= Vater Bernhard W. geb. 191o	X
2.3.1	= 2. Frau Ingrid W.	
3.1	= Bruder Christian W. geb. 1943	X
3.1.1	= Christians Frau Anke	
3.2	= Propositus Gerd W. geb. 1946	X
3.2.1	= Gerds Frau Renate W. geb. 1951	X
3.3	= Schwester Susanne W. geb. 1952 gest. 1964	
3.4	= Stiefschwester Lillibeth W. geb. 1958	X
3.5	= Stiefbruder Clemens W. geb. 1962	X
4.1	= Neffe Klaus W. geb. 1972	
4.2	= Nichte Karin W. geb. 1975	
?	= Fragestellung der genetischen Beratung	

= Hypoparathyroidismus

= fragl. Hypoparathyroidismus, Neigung zu Hypocalcämie

= M. ADDISON

= Pilz; Alopecia areata; Ptosis congenita

= Malabsorption

= Neigung zu Keratokonjunktivitis

= Diabetes mellitus

II. B. Kasuistik

("Gesund" oder "unauffällig" sei definiert als "frei von Komponenten des Polyendokrinopathie-Syndroms").

Die Familienanamnese ist - bis auf das Larynxkarzinom eines mütterlichen Urgroßvaters - leer.
Stoffwechselstörungen sind nicht bekannt.

Die Großtante Martha (1.1) und die Großmutter Margarethe (1.2) sind - von Alterskrankheiten abgesehen - gesund, ebenso war es der Großvater (1.3). Auch Brunhilde (2.1), die Schwester der Mutter, hat das Syndrom nicht.

Die Mutter der betroffenen Geschwister, Irmgard (2.2), hat als Kind unter Wadenkrämpfen gelitten, deren Genese nicht bekannt ist. Ihre drei Schwangerschaften verliefen komplikationslos. Ein halbes Jahr nach der Entbindung des dritten Kindes (1952) hat sie, nachdem ihr büschelweise die Haare ausgefallen waren, drei tetanische Anfälle gehabt mit schmerzhaften Dauerspasmen an Armen, Händen, Beinen und Gesicht, die mit Calcium und AT 10 erfolgreich behandelt werden konnten. Seitdem war sie anfallsfrei, und ihre Calcium- und Phosphatwerte lagen im Normbereich, z. B. April 1961 - Ca 5,5 mval/l und P 4,0 mg%; Okt. 1976 - Ca 4,6 mval/l (bei einer Altersnorm von 4,5 - 5 mval/l). Rezidivierende Konjunktividen und die Arthrose in Schulter- und Wirbelsäule sind ihre hauptsächlichen Beschwerden der letzten Jahre.

Die Anamnese des Vaters (2.3) ist unauffällig bis auf die Ptosis beider Augenlider, die die Kinder aus erster Ehe, also die Syndromkranken, auch haben. Die beiden Kinder (3.4 und 3.5) aus der zweiten Ehe mit der ebenfalls gesunden Frau (2.3.1) hingegen leider weder an dem Syndrom, noch haben sie die Ptosis. Es fragt sich, ob die Ptosis der ersten Kinder die phänotypische Ausprägung eines Genwirkortes ist, der in keiner direkten Beziehung zu dem Syndrom steht, oder ob z. B. durch Hypocalcämie

und M. ADDISON das Herabhängen des Oberlides begünstigt wird. - Möglicherweise liegt eine Addition beider Faktoren vor.

Von der Ptose abgesehen, ergeben die Anamnesen der drei Geschwister folgendes (z. T. in Anlehnung an die entsprechenden Krankenblätter und Berichte der medizinischen Universitätskliniken Bonn, Düsseldorf, Münster):

Der erste Sohn Christian (3.1) wurde 1943 geboren; Schwangerschaft, Geburt und Säuglingszeit verliefen ohne Besonderheiten. Mit 1 1/4 Jahren entwickelte er eine passagere Milchallergie. An Infektionskrankheiten hatte er mit 3/4 Jahr links eine perforierende Otitis media, mit 3 Jahren Masern, Mumps und Keuchhusten, mit 4 1/2 Jahren Diphtherie und Windpocken; deshalb wurde er stationär behandelt. Seine häufigen grippalen Infekte verliefen meist mit hohem Fieber.
In der Pubertät entwickelte er sich normal. Längere Zeit als Kreislaufstörungen diagnostizierte und entsprechend behandelte Schwäche mit Schwindelgefühl, Doppelsehen ("Augenverschiebung") und "Einschlafen der Extremitäten"manifestierten sich nach einer Grippe 1958. Vor allem beim Kurzstreckenlauf im Schulsport "gehorchten ihm die Beine nicht mehr" - wie es auch die Mutter früher erlebt hatte.
Dazu kam eine Neigung zu Durchfällen. Im April 1961 klagte er besonders über Symptome dieser "Kreislaufstörungen"; jedoch erwiesen sich bei stationärer Beobachtung in der Universitätsklinik Düsseldorf die Kreislaufparameter als normal (R.R. 13o/9o mmHg, keine Belastungsdyspnoe, keine Herzschmerzen, kein Herzfehler, nur ein leises Systolikum über dem ERBschen Punkt). Wegen Krampfzuständen mit der typischen Pfötchenstellung von Händen und Füßen bei einem Ca von 2,8 mval/l wurde erfolgreich auf hypocalcämische Tetanie behandelt (mit AT 1o und Calcipot C). Daraufhin lagen die Calcium- und Phosphatwerte mit 4,8 mval/l und 5,3 mg% und die alk. Phosphatase mit 8,6 PE im Normbereich - wie auch die übrigen laborchemischen Routinedaten.

Mit 18 Jahren war er 19o cm groß und wog 78,5 kg. Röntgenuntersuchungen von Schädel und Hand ergaben altersentsprechende Bilder; die Wirbelsäule zeigte eine verdichtete Bälkchenstruktur bei vermehrtem Knochen-Kalkgehalt mit Sklerose der Deck- und Grundplatten, ein Befund, der für einen 18jährigen Jungen als pathologisch anzusehen ist.
Auf der Nierenleeraufnahme waren keine Verkalkungen sichtbar.

Ein EEG im Juli 1961 ergab bei Belastung durch Hyperventilation eine deutliche und starke Störung der hirnelektrischen Tätigkeit, jedoch in Ruhe keinen pathologischen Befund.

Bei der ophthalmologischen Untersuchung waren bei vollem Fern- und Nahvisus kein Ansatz zum Tetaniestar erkennbar, die brechenden Medien völlig klar. Auffällig war und ist die beidseitige Ptosis.
Die nächsten Jahre verbrachte Christian anfallsfrei, fühlte sich aber oft schlapp. Zur Therapiekontrolle wurden konsequent Ca und P bestimmt; der Ca-Spiegel konnte zwischen 3,5 und 5,8 mval/l gehalten werden bei P-Werten zwischen 3,6 und 6,1 mg%.

Im Sommer 1968 trat spontan Leistungsschwäche auf. Magen-Darm-Beschwerden und Übelkeit beim Essen führten zu einer Gewichtsabnahme, Symptome, die in der Medizinischen Universitätsklinik Münster als hypercalcämische Symptomatik (durch ATlo-Überdosierung) gedeutet wurden.Bei normalen Serum-Ca und Serum-P waren der Harnstoff-N auf 36 mg% und K auf 5,6 mval/l erhöht, Na auf 123 mval/l erniedrigt. Nach Absetzen der AT lo-Therapie normalisierten sich diese Elektrolytverschiebungen; die direkt auftretende Hyperphosphatämie und Hypocalcämie sprachen für einen primären Hypoparathyreoidismus, an dem auch seine beiden Geschwister litten.
Dagegen ließen sich die nur sehr langsam (nach Absetzen der AT lo-Therapie und dem Eintreten der Hypocalcämie) zurückgehende Hypercalcurie und Hyperphosphaturie nicht in dieses Krankheitsbild einordnen.
Pseudohypoparathyreoidismus wurde durch positiven Ausfall des ELLSWORTH-HOWARD-Tests ausgeschlossen.

"Keine Niereninsuffizienz" lautete das Ergebnis eines Jod-Hippuran-Testes (links normale, rechts leicht verzögerte Hippuranentleerung).
EKG und Röntgen des Thorax waren unauffällig.
Für eine (familiäre) allgemeine Störung des Endokriniums gab jedoch die verminderte Gonadotropinausscheidung einen Hinweis, die mit zeitweilig beobachteten Potenzstörungen in Einklang stand. Die anfangs (und nur passager) erhöhte Aldosteronausscheidung wurde auf die Hyponatriämie zurückgeführt. Bereits zu dieser Zeit bestand allerdings schon eine Braunfärbung des Gesichtes.
Da bei Christians Bruder eine möglicherweise durch Vit D3 induzierte Nephrocalcinose beobachtet worden war und in der Familie eine Diathese zu Nephrolithiasis bestehen soll, wurde diätetisch (mit Milch) und mit Kalktabletten therapiert; die Beschwerden von Seiten des Magen-Darm-Traktes wurden gebessert, aber kreislaufmäßig fühlte er sich schlechter.
In den folgenden drei Jahren war er laufend krank, dabei besonders anfällig für Infektionskrankheiten mit Durchfall und Erbrechen sowie nächtlich hohem Fieber und Fieberträumen. Seine Gewichtsschwankungen betrugen bis zu 5 kg. Der Blutdruck lag mit 9o/6o mmHg sehr niedrig; einen Kreislaufkollaps bekam er im April 197o nach starkem Durchfall (bei niedrigem Serum-Ca). Auffallend war zu dieser Zeit wieder seine Bräune, zumal er keine Sonne vertrug (ADDISON-Symptome?).
Im September 1971 wurde Christian in der Medizinischen Universitäts-Klinik Düsseldorf erneut durchuntersucht. Schnelle Ermüdbarkeit, vor allem unter körperlicher Belastung, Leistungsminderung, schlechte Rekonvaleszenz nach grippalen Infekten, übermäßige Schweißbildung, eine starke Dunkelpigmentierung der Handinnenlinien, der Haut über den Fingergelenken, des Gesichts und Genitales, eine schwache Ausprägung des Terminalhaares sowie eine seit Anfang des Jahres progressive Alopecia areata mit wechselnder Lokalisation und Ausprägung wurden festgestellt.
Mit einer Größe von 192 cm wog er 8o kg bei asthenischem Typus. Außer dem schon früher bekannten leisen Systolikum über dem ERBschen Punkt ergaben sich sonst normale Befunde (inspektorisch,

palpatorisch, perkutorisch und auskultatorisch). Der Blutdruck wurde mit 12o/9o mmHg gemessen bei einer Herzfrequenz von 6o/Minute. Auch röntgenologisch (Skelettsystem und Thorax), elektrokardiographisch, ophthalmologisch und neurologisch waren keine pathologischen Befunde zu erheben.
Auffällige Laborbefunde waren erhöhte BSGs mit 2o/42 mm N.W., deutlich erniedrigte Ca-Werte (3.3-3,85 mval/l) und deutlich erhöhte P-Werte (7,6-9,o mg%) bei enorm niedriger Ca-Ausscheidung und einer P-Ausscheidung am oberen Rand der Norm. Kreatinin- und Harnsäurewerte waren leicht erhöht. Alle übrigen Serumbestimmungen (auch Na, K, Cl, BZ) fielen normal aus. Die Schilddrüsendiagnostik ergab eine euthyreote Stoffwechsellage bei normalem Szintigramm.
Die Basalausscheidung der 17-Keto-Steroide war mit 3,6/2,5/2,8 mg/24h niedrig, die der 17-OH-Cortico steroide mit 9,4/9,4/12,2 mg/24h normal (Normbereiche für Männer: 17 KS = 1o - 2o mg/24h, 17-OH-CS = 4 - 14 mg/24h). Das Plasmacortisol zeigte unter ACTH-Stimulation mit Depot-Synacthen einen kaum nennenswerten Anstieg von 2,7 µg% von einem deutlich erniedrigten Basalwert (1,8 µg%) aus. (Normbereich nach PORTER-SILBER-Methode: 5-25 µg%). Damit war die Diagnose der primären NNR-Insuffizienz = M. ADDISON gesichert.
Immunologische Tests ergaben negative Befunde für den Rheumafaktor, die WaR, den Antistreptolysintiter. Das C-reaktive Protein fiel positiv, bei Kontrolle jedoch negativ aus. Gegen Herz, Niere und Schilddrüse konnte keine Antikörper gefunden werden, jedoch wurde ein signifikanter Komplementverbrauch gemessen (115 mg% β_{IC}-Globulin = C'3; Normbereich 4o-6o mg%), der für das Vorliegen einer zellulären Immunopathie spräche.

Die Entlassungsdiagnose lautete daher:
Seit Jahren bekannter idiopathischer Hypoparathyreodismus sowie M. ADDISON, wahrscheinlich auf der Basis eines Autoimmungeschehens.
Seither bestand die Therapie aus AT 1o (unter ständiger Ca und P. Kontrolle) sowie zur NNR-Substitution aus täglich 37,5 mg Hydrocortison und o,1 mg Fludrocortison sowie diätetischen Empfehlungen. Obwohl er immer wieder Kreislaufbeschwerden hat

mit Kollapsneigung in Streßsituationen (z. B. Darminfekt 1972), fühlt er sich insgesamt leistungsfähig, vor allem bei gewohntem und geregeltem Tagesablauf (wie er ihn als beamteter Diplomphysiker in der EDV hat).

Seit der Kindheit litt er immer wieder an Pilzbefall mit wechselnder Lokalisation, z. B. im Dez. 1975 an Händen, Füßen und Oberschenkeln, ohne daß eine mikrobiologische Diagnose gestellt worden wäre. Die Alopezia (erst areata, dann totalis) hat sich im Laufe der Zeit wieder gebessert.

Seine Frau Anke (3.1.1), Lehrerin, ist bis auf eine zylindrische Hornhautverkrümmung, die sie auf den Sohn Klaus (4.1) vererbt hat, unauffällig. Mit drei Jahren hatten sich bei Klaus noch ebenso wenig Anzeichen für das Syndrom ergeben wie bei der 6 Monate alten Karin (4.2).

1946 wurde Gerd (3.2) als zweiter Sohn ohne Komplikationen geboren.

Keuchhusten machte er mit 1 1/2 Jahren, Windpocken mit 2 und Masern mit 5 Jahren durch. Als Kind hatte auch er eine urtikarielle Milchallergie.

Bis zur Tonsillektomie 1964 war er häufig erkältet, z. T. mit Muskelschmerzen (rheumatischer Formenkreis?).

Seit 1951 fielen (und fallen) ihm immer wieder kreisförmig die Haare aus, auch die Wimpern. Der Verdacht einer innersekretorischen Störung wurde bereits damals geäußert.

Mit 5 Jahren wurde eine Halspilzinfektion als Soor gedeutet. Einen chronischen, therapieresistenten Fußpilz wechselnder Ausprägung hat er seit 1954.

Mit 12 Jahren bekam er vor allem abends und nachts Wadenkrämpfe, mit 14 verkrampften sich seine Finger beim Geigenspiel aufgrund einer Hypocalcämie; vom Hausarzt mit AT lo behandelt, wurde er - abgesehen von zeitweisem Kribbeln in den Fingern - beschwerdefrei.

1961 - im Rahmen einer familiären Untersuchung in der Düssel-

dorfer Klinik war der körperlich, seelisch und geistig normal entwickelte, hoch aufgeschossene, leptosome Junge 183 cm groß und wog 62 kg. Auch er hatte (und hat noch) eine leichte beidseitige Ptose. Das Gebiß war saniert. Bis auf ein schwach positives CHVOSTEK-Zeichen (links stärker als rechts) und einen angedeuteten TROUSSEAU wurden keine Besonderheiten festgestellt.

Der Calciumspiegel schwankte zwischen 4,65 und 5,2 mval/l, das P ergab Werte um 6,5 (± 1) mg%, die alk. Phosphatase lag im oberen Bereich. Dreifach positiv fiel die SULKOWITSCH-Probe aus.

Sonstige Laborwerte waren weitgehend unauffällig bis auf ein Hgb von 77 % bei 3.85 Mio Erys und einem Serum-Fe von nur 55 µg% (Norm für Männer: 9o-14o).

Eine Stuhluntersuchung zeigte vereinzelt Neutralfettkugeln. Dermatologisch fand sich aktuell kein Anhalt für eine Mykose; eine weitere antimykotische Behandlung wurde aufgrund der Anamnese aber empfohlen. Die Alopecia areata wäre wegen geringer Ausdehnung nicht behandlungsbedürftig.

Auffällige Befunde der Röntgenuntersuchung waren bei noch nicht völlig verknöcherten Schädelnähten der Beginn einer Hyperostose des Schädeldachs und eine deutliche Sklerosierung im Bereich der Oberschenkelschaft-Kortikalis und der kleinen Beckenbegrenzung. Alles andere sprach für ein dem Lebensalter entsprechendes Knochenalter.

Neurologisch und ophthalmologisch war kein pathologischer Befund zu erheben; EKG und EEG lagen noch im Normbereich (EKG: QT-Dauer 11o %).

Der Grundumsatz entsprach einer euthyreoten Stoffwechsellage. Bei einer 24h-Urinmenge von 65o ml wurden 4,9 mg 17 KS und 5,2 mg 17-OH-CS gemessen.

Unter entsprechender ATlo- bzw. Vigantol forte-Therapie pendelte der Ca-Wert in den folgenden 6 Jahren zwischen 3,9 und 5,5 mval/l, im Schnitt lag er bei 4,8 mval/l.
Das P betrug im Mittel 5,5 mg% (2,9-8,7 mg%).

Anläßlich eines 14tägigen"Rheumaschubs" 1964 wurden das CrP und

der Rheumafaktor als negativ ermittelt; wegen Verdachts auf einen tonsillären Fokus wurden dann die Tonsillen entfernt. Das Blutbild entsprach nun ganz der Norm. Na lag bei 132, K bei 4,o mval/l.

Im November 1965 wurde in der Augenklinik ein geringer Hornhautastigmatismus bei vollem Visus ohne Korrekturbedürftigkeit diagnostiziert. Die brechenden Medien waren klar, der Fundus o.B..

Ab Juni 1967 wurde Gerd außer durch seinen Hausarzt in der medizinischen Universitätsklinik Bonn betreut. Bei der ersten Durchuntersuchung waren keine sicheren Zeichen eines Hypoparathyreoidismus festzustellen.

Skelettröntgen bestätigte die Hyperostose der Schädelnähte. Intrakranielle Verkalkungen, Osteosklerosen oder Entkalkungsherde an der Wirbelsäule waren nicht zu sehen. Der Blutdruck lag bei 14o/8o mmHg, die Pulsfrequenz betrug 7o/min. Alle Routinebefunde lagen im Normbereich. Allerdings ergab eine gründliche Nierendiagnostik unphysiologische Werte: relativ zum Alter war die tubuläre Farbstoffexkretion mit 13,8 % (statt normal 4o $\pm$ 5%) stark eingeschränkt; auch die Kreatinin-Inulin- und PAH-Clearance-Werte sowie die FF waren erniedrigt durch eine relativ zum Alter deutliche Einschränkung der Nierendurchblutung. Im IV-Urogramm stellte sich die linke Niere verkleinert dar. Verkalkungen wurden auch tomographisch nicht registriert. Beim Ausscheidungsurogramm wurde eine beidseitige, zeitgerechte Kontrastmittelausscheidung und ein normaler Abfluß durch die Ureteren beobachtet. Bei einem Nierenpunktat wurde steriles Material entnommen, Kalk war nicht nachweisbar. Sonstige Nierenparameter erbrachten normale Befunde.
Gedeutet wurde diese Nierenschädigung entweder als Folge einer abgelaufenen Nierenentzündung oder als Folge einer Nephrocalcinose (evtl. Vigantol bedingt?), trotz des negativen röntgenologischen und bioptischen Befundes. Auf der Suche nach Autoimmunphänomenen wurden keine Antikörper gegen Herz, Leber und Niere, wohl aber gegen Schilddrüse gefunden (6.6.1967).

Es bestand eine Grundumsatzminderung um -7,8 %. Aufgrund der

guten blutchemischen Werte (Ca 4,9 mval/l (normal 4,2-5,3 mval/l) und P 2,2 mval/l (1,4-2,6 mval/l)) wurde die Vigantoldosis in den nächsten zwei Jahren (bei gleichbleibendem Wohlbefinden mit nur leicht erhöhter Neigung zu Waden- und Fingerkrämpfen -) schrittweise reduziert (von 15 mg Vigantol/Woche auf 2,5 mg/ 14 Tage), natürlich unter ambulanter Kontrolle (Ca 3,9-5,2 mval/ l, P 2,6-3,7 mval/l, aP 1,4-2,9 E (o,9-4,1 E normal)).

Im Juni 1969 (23jährig) erfolgte die nächste stationäre Kontrolle. Nennenswert waren ein leicht positives TROUSSEAU- sowie ein dreifach positives CHVOSTEK-Zeichen bei Normocalcämie und leichter Hyperphosphatämie, eine Grundumsatzminderung um -lo % (deren nähere Abklärung zeitlich nicht möglich war), röntgenologisch eine geringgradige Osteoporose der WS mit Hinweisen auf einen alten M. SCHEUERMANN sowie eine regelrechte Schädelabbildung ohne intrazerebrale Verkalkungen. Ferner bestand eine leichte QT-Verlängerung, wie man sie bei Hypocalcämien sieht, bei sonst unauffälligem EKG. Der Blutdruck betrug 145/85 mmHg. Durch die Nierendiagnostik konnte eine Progredienz der Nierenschädigung verneint werden. Intrarenale Verkalkungen waren auch jetzt tomographisch nicht zu beobachten.

In den nächsten 2 Jahren reduzierte Gerd seine Vigantoldosis ganz und substitutierte bei Bedarf alle 14 Tage mit einer Brausetablette Ca-Sandoz. Nur während eines dreimonatigen Aufenthaltes 197o in Nepal bekam er einen starken tetanischen Anfall anläßlich einer als " Typhus" diagnostizierten Obstipation; sonst fühlte er sich wohl und leistungsfähig. Eine Mg-Bestimmung 197o lag mit 1,58 mval/l im unteren Normbereich.

Im Mai 1971 hatte er zeitweise ziehende Schmerzen im Bereich der Nieren; ein IV-Urogramm ergab ein fragliches kleines prävesikales Abflußhindernis (röntgennegatives Konkrement?), sonst eine zeitgerechte Kontrastmittelausscheidung.

Zwei Monate später wurde Gerds Pilz im mykotischen Labor der Hautklinik (Frau Dr. HEYMER) untersucht. Der linke Fußaußenrand plantar, der erste Nagel links und vor allem der rechte Unterschenkel waren mycelpositiv; die Kultur differenzierte

Trichophyton mentagrophytes. (Auch im Juli 1972 bestand diese mycelpositive Onychomykose links; bei einer Kontrolle - nach Extraktion - im Februar 1973 waren beide untersuchten Zehennägel mycelfrei).

Bei der stationären Kontrolle im Mai 1972 waren die beidseitige Ptose und der beidseitig positive CHVOSTEK weiterhin vorhanden. Mit 19o cm und 82,2 kg war Gerd in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Radiologisch fiel am Skelett lediglich eine mäßiggradige Ausbiegung der LWS nach links bei Osteoporose von LWS und Becken auf. Ferner wurde eine Ausscheidungsverzögerung beider Nieren, links mehr als rechts, festgestellt. Weder röntgenpositives noch -negatives Konkrement konnte nachgewiesen werden. Für eine Nephrocalcinose gab es keinen Anhaltspunkt.

Die Clearance war im Vergleich zu den Vorwerten überhaupt nicht verändert; es bestand weiterhin relativ zum Alter eine Einschränkung der glomerulären Filtration, weniger der Nierendurchblutung. Da die Blutwerte wieder hypocalcämisch (3,6-3,9 mval/l Ca) und hyperphosphatämisch (3,5-4,2 mval/l anorg. P) waren, wurde mit AT 1o (1,3-2,o mg/die) und Aludrox (gegen die P-Resorption) behandelt. Die Ca-Ausscheidung im Harn lag mit 8o-2oo mg/die im Normbereich, ebenso das Urinphosphat mit 28o-164o mg/die. Leicht erhöht waren die harnpflichtigen Serumbestandteile. Da bei Gerd's Bruder im letzten Jahr die Diagnose "M. ADDISON" gestellt worden war, veranlaßte er die Testung seiner eigenen NNR-Funktion: im THORN-Test waren die Eosinophilen von nüchtern 216 auf 187 nach 4h und auf 112 nach 8h gesunken, d. h. nach 4 h betrug die Eosinophenie ca. 14 % statt der mindestens geforderten 5o %, die erst nach 8 h gezählt wurden. Die Ausscheidung der NNR-Steroide im 24 h-Urin belief sich auf folgende Werte:

16.6.72	Normalbereiche	Vortag	Haupttag	Nachtag
24h-Urin	8oo-18oo ml	198o	134o	15oo
Gesamt-corticoide (17-OH CS)	6-12 mg/die	4,8mg/d 2,4mg/l	4,6mg/d 3,4mg/l	6,2mg/d 4,1mg/l
neutrale 17-Ketosteroide (17KS)	o 1o-2omg/d o 6-12mg/d	7,1mg/d 3,6mg/l	3,2mg/d 2,4mg/l	7,3mg/d 4,9mg/l
zur Kontrolle der 24-h-Menge				
NaCl im Harn:	9-12g/d	13,3g/d 6,7g/l	8,8g/d 6,6g/l	16,2g/d 1o,8g/l
Kreatinin im Harn:	1,2-1,8g/d	1,6g/d o,8g/l	o,8g/d o,6g/l	1,5g/d 1,og/l

(Diese Befunde wurden als noch normal betrachtet, obwohl auch die leichte Bradykardie von 53/min und der (im Vergleich zu bisherigen Werten) relativ niedrige Blutdruck von 11o/8o mmHg als Hinweise auf eine geschwächte NNR-Funktion hätten angesehen werden können).

Eine Serumuntersuchung zur Schilddrüsendiagnostik im November 1972 ergab in allen Werten eine euthyreote Stoffwechsellage.

Ohne vorausgegangenen Auslandsaufenthalt wurde sein Stuhlgang seit dem Sommer 1972 breiig und roch stark. Im November 1972 konnten Salmonellen, Shigellen, Typhus oder Paratyphus nicht nachgewiesen werden. Es gab auch keinen parasitologischen Befund. In den letzten drei Monaten hatte Gerd aufgrund der Durchfälle und des Elendseins ca. 12 kg an Gewicht verloren. Nach Diagnose einer Colitis wurde mit Azulfidine behandelt. Allerdings bekam er 1973 zum zweiten Male diese "Colitis", die aber durch direkte Therapie gut beeinflußt werden konnte. Seither

bleib er colitisfrei.
Akut aufgenommen wurde Gerd dann am 12. Jan. 1974 mit einer ADDISON-Krise. Wie seine Ehefrau berichtete, hatte er sich seit gut einem Jahr abgeschlagen gefühlt und nachts unter alptraumhaften Erscheinungen gelitten.

Die Pigmentierung der Haut hatte sich seit 6 Monaten verstärkt, und seit 4 Monaten hatte er sich zunehmend körperlich insuffizient gefühlt. Am Tag der Aufnahme war ihm nachmittags plötzlich schlecht geworden.
Abends in der Klinik hatte er einen RR von 8o/4o, bei einer regelmäßigen Herzfrequenz von 1oo/min. Auffällig waren der reduzierte Allgemein- und Ernährungszustand (mit 19o cm wog er 72,5 kg) sowie sein gelbbraunes Hautkolorit vor allem an Gesicht, Händen, Scrotum und den minderbehaarten Stellen.
PSR und ASR waren nicht auslösbar. Alle übrigen Befunde der körperlichen Untersuchung waren normal. Eine Stunde nach Therapiebeginn (vor allem Flüssigkeitssubstitution und NNR-Präparate) fühlte er sich subjektiv bereits wohl, sein RR pendelte sich im Laufe der Nacht auf 11o/65 mmHg ein.

Folgende Laborwerte wurden festgestellt:
BSG 35/61; Na, K, CL: normal; Harnstoff und Kreatinin:zunächst erhöht, später normal; Ca 2,9 - 3,4 mval/l, d. h. Hypocalcämie auch nach Ca-Sandoz; P 3,3 - 5,1 mval/l, d. h. Hyperphosphatämie. Eine orale Glucosebelastung ergab eine leicht verminderte Glucosetoleranz (NBZ 1o2, nach 2h 165 %). Das Gesamteiweiß war mit 6,2% etwas vermindert bei normaler Relativverteilung. Im Katheterurin wurden keine säurefesten Stäbchen gefunden. Eine Urethritis war nicht Candida-bedingt (Abstrich im mykotischen Labor untersucht). Die Cardiolipinflockung mit Blutserum fiel negativ aus. Immunologische Tests ergaben mäßige, unspezifische Entzündungszeichen: ein positives CRP und einen AST von 12 (entspricht physiologischer Schwankungsbreite) bei sonst unauffälligen Befunden. Es waren keine Kernantikörper nachweisbar.

Eine Parathormonbehandlung zeigte, daß die niedrige Basalausscheidung von cAMP im Urin durch PTH stimulierbar war; das entspricht einem primären Hypoparathyreoidismus. Einige Tage später

bestätigte das Isotopeninstitut eine leicht verminderte Ca-Resorption (relativ im Vergleich zu zwei Normalpersonen). Da Gerd die Hypocalcämie selbst spürt, nimmt er nach Bedarf Ca-SANDOZ-Tabletten.

Ophthalmologisch wurde ein binokulares Sehen (mit $V_{L\ 1.2}^{R\ 1.2}$), kein Spaltlampenbefund und die Ptosis congenita als noch nicht behandlungsbedürftig festgestellt. - Die Clearance waren im Vergleich zu vorher kaum verändert.

Im Vormonat war bereits bei einem Colonkontrastmitteleinlauf im Sigmabereich eine ca. 3cm lange Stenose sichtbar geworden mit unregelmäßiger Wandkonturierung. Die übrigen Colonabschnitte hatten sich normal dargestellt. Ferner war Kontrastmittel in das terminale Ileum übergetreten; die Entleerung des Colons hatte sich sehr verzögert. Diagnose: entzündliche Veränderungen im Bereich des Sigmas mit Stenose.

Seit der Rektoskopie im Jan. 1974 fiel außer geringen inneren Hämorrhoiden nichts auf. Eine Magen-Darm-Passage demonstrierte folgende Besonderheiten: außer einer kleinen ösophago-gastrischen Hernie eine verzögerte Dünndarmpassage mit Kontrastmittelausflockung, stark überblähte Schlingen sowie geringe entzündliche Veränderungen auch im terminalen Ileum. Diagnose: Enteritis.

Eine gastrale Sekretionsanalyse erbrachte keine basale Säuresekretion. Die Gipfelsekretion nach Simulierung mit Pentagastrin war mit 11,6mval/H^+/h für das Alter zu niedrig. (Allerdings soll bei der Hälfte der ADDISON-Patienten eine relativ zum Alter leichte Hypoclorhydrie bestehen).

Die Bestimmung des Plasma-Aldosterons im Radioimmunassay lag mit 14,2pg/ml unter dem Normbereich von 2o-12opg/ml. Mit der Eiweißbindungsmethode wurde das Plasmacortisol bei 7,o µg% abgelesen (Norm: 2,-25µg%). Diese Befunde könnten einem M. ADDISON entsprechen, wenn es sich um eine Blutabnahme nach längerem Herumlaufen handelte, vor allem aufgrund des Aldosterons. Der Cortisolwert ließ auf eine "Restfunktion" der NNR schließen.

Seither auf 37,5mg/d Cortison eingestellt, fühlt Gerd sich wohl, wenn auch wetterfühliger. Die Tetanie, die sich mit der Entwicklung des ADDISON wieder verschlimmert hatte, ist unter der Therapie immer besser geworden; nur selten ist die Substitution mit einer Brausetablette nötig.

Er ist körperlich und geistig vollauf leistungsfähig. Als Sprachwissenschaftler hat er inzwischen promoviert.

PS: 1977 (d. h. im Alter von 31 Jahren) wurde zusätzlich die Diagnose "insulinpflichtiger Diabetes mellitus" gestellt.

Seine Frau Renate (3.2.1), gelernte Krankenschwester und jetzt in logopädischer Ausbildung, leidet - wie auch ihre 8 Jahre jüngere Schwester - an einer relativ leichten Ichthyosis congenita. Die beiden Brüder (1 bzw. 1o Jahre jünger als sie) sind soweit gesund. Eine Konsanguinität ihrer Eltern ist nicht nachgewiesen, aber sehr unwahrscheinlich.

Susanne (3.3), das dritte Kind, kam 1952 nach normalem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf zur Welt.
Ihre frühkindliche Entwicklung (bis auf die statische) entsprach der Norm (Laufen allerdings erst mit 19 Monaten). Während des Zahnens litt sie mehrfach an Schreikrämpfen mit Atemnot. Außer Lungenentzündungen hatte sie bis zum 8. Lebensjahr Keuchhusten, Mumps und Windpocken sowie Masern.

Mit drei Jahren wurde ein auf ca. 5o % verminderter Hb-Wert festgestellt und der Verdacht auf eine perniziöse Anämie erhoben. Die Knochenmarkspunktion allerdings führte zur Diagnose einer aleukämischen Leukämie, die die Splenomegalie auch eher erklärte.

Seit 1956 wurde sie von einem Homöopathen behandelt, der das schwache und infektanfällige Mädchen binnen kurzer Zeit mit sogenannten "Abwehrspritzen" altersentsprechend leistungsfähig gemacht haben soll.

Einen vorübergehenden Pilzbefall des rechten Daumens hatte sie mit 6 Jahren.

Im Alter von 9 1/2 Jahren fand man Susanne morgens bewußtlos im Bett mit steifen Gliedmaßen, verkrampften Händen und röchelnder Atmung; eingenäßt oder sich auf die Zunge gebissen hatte sie nicht. Diese hypocalcämische hyperphosphatämische Tetanie (Ca 3,omval/l und Pl2,omg%) wurde mit AT lo behandelt.

Bis zur Familienuntersuchung im Juni 1961 erlitt sie noch 2mal ähnliche epileptiforme Anfälle. Außerdem hatte sie durch die AT lo Therapie bei normalem Appetit mehrere Kilogramm abgenommen, wohl durch die nun auftretenden Durchfälle und Fettstühle. Mit 14o cm war sie relativ zu ihrem Alter zu groß bei altersentsprechendem Gewicht von 28,5 kg.

Sie hatte weder Ptose noch Alopecie. Mit einer Herzfrequenz von 88/min betrug ihr Blutdruck llo/8o; das sonst indifferente EKG wies eine QT-Dauer von 12o% auf, was durch eine Hypocalcämie bedingt sein konnte.

Ihre Urin-, Blut- und Serumwerte lagen im Normbereich bis auf das Ca mit 3,3mval/l und das P mit 8,9 mg%. Die SULKOWITSCH-Probe fiel zweifach positiv aus. Das CHVOSTEK- und TROUSSEAU-Zeichen waren stark ausgeprägt. Über Schwindelgefühl klagte sie beim Turnen und Schaukeln, die von ihr berichteten Sehstörungen bei völlig normalem ophthalmologischen Befund konnten nicht verifiziert werden.

Radiologisch ergaben sich keine intrakraniellen Verkalkungen; lediglich eine für das Alter auffällige Sklerosierung der Kortikalis des Beckens und beider Oberschenkel wurde beobachtet. Das Knochenalter sonst entsprach ihrem Alter.

Im EEG sah man lebhafte α-Wellen mit hoher Amplitude; durch Hyperventilation wurden frequenzerniedrigte Wellen und ein länger anhaltender Krampfstromablauf vom Typ "spikes and waves" seitengleich abgeleitet, was als generalisiertes zerebrales Krampfleiden ohne Herdbefund beurteilt wurde.

Die 17-KS-Ausscheidung betrug 6,omg/d, die Corticoide wurden bei 6oo ml Urin/24h mit 2,7 mg gemessen.

Bei einer Kontrolle des Ca und P nach einer Vit D_3-Stoßtherapie wurden 4,1 mval resp. 7,omg% ermittelt.

Bis 1963 fühlte Susanne sich wohl, bei entsprechender Therapie

war sie anfallsfrei.

Im Alter von 11 Jahren wurde sie oft blaß, was mit der Präpubertät in Zusammenhang gebracht wurde.
Ursächlich unklar blieb ihr Kreislaufversagen im Frühjahr 1964. Gegen die Tetanie spritzte man ihr Ca, jedoch kam sie 5 Wochen später wieder mit tetanischen Anfällen ins Krankenhaus, wo sie nach 17 Tagen versuchter Intensivtherapie verstarb, ohne daß man die Ursache ihrer Erkrankung herausgefunden hatte. Eine Autopsie konnte nicht durchgeführt werden.

III A Diagnosekriterien

Aufgrund dieser Kasuistik lautet die Diagnose für die Symptomatik bei den Geschwistern der 3. Generation:

"familiäre pluriglanduläre Insuffizienz"
oder: "Polyendokrinopathie".

Die Kriterien für die Diagnose der klinisch wichtigsten Einzelkomponenten seien nochmals skizziert:

Idiopathischer Hypoparathyroidismus:

(Drage e.a. 1939, Bronsky e.a. 1958, Fanconi 1969, Siegenthaler 1973, Schneider e.a. 1975, Schettler 1976)

Voraussetzung für diese Diagnose ist das Fehlen einer rachitischen Knochenveränderung, das Fehlen einer Niereninsuffizienz sowie das Fehlen einer primären Steatorrhöe; ein Pseudohypoparathyroidismus mit Brachydaktylie, Kleinwuchs und subcutanen Ca-Ablagerungen muß ausgeschlossen sein (PTH-Belastungstest nach ELLSWORTH & HOWARD). Bei niedrigem Serum-Calcium und erhöhtem Serum-Phosphat kommt es durch neuromuskuläre Übererregbarkeit zum t e t a n i s c h e n S y n d r o m mit Parästhesien, Krämpfen, Karpopedalspasmen und sogar tetanischen Anfällen, die differentialdiagnostisch von epileptischen Anfällen schwer zu unterscheiden sind. Gefürchtet sind die Laryngospasmen mit Asphyxiegefahr. Die QT-Zeit im EKG ist meist verlängert als Ausdruck der tetanischen Ventrikelsystole. Beim neurologischen Status fallen sehr lebhafte Eigenreflexe auf; typisch für den Hypoparathyroidismus ist ein positives CHVOSTEK-Zeichen (Zuckung der Gesichtsmuskulatur als Antwort auf ein Beklopfen des N.facialis vor dem Ohr). Auch das TROUSSEAU-Zeichen ist oft positiv: (Stauung des Oberarms auf übersystolische Werte bewirkt aufgrund der lokalen Hypoxie eine Kontraktion).

Außer den epileptiformen Anfällen bei einer Hypocalcämie lassen auch psychische Verhaltensstörungen in Form eines akut exogenen Reaktionstyps, ein Papillenödem und sogar Hirndruckzeichen eher an ein cerebrales Leiden (z. B. Hirntumor) denken als an den

zugrunde liegenden Hypoparathyroidismus.

Als Folgen eines zu niedrigen Calciumspiegels werden oft geistige Entwicklungsretardierungen (durch die schweren Anfälle) beobachtet; Stammganglienverkalkungen sind möglich. Auch erhöhte Blutungsneigung wurde beschrieben. Trophische Störungen ektodermaler Organe äußern sich als Zahnschmelzhypoplasien / uncharakteristische Hautveränderungen (brüchige Nägel, trockene, rissige Haut) bis hin zu ekzematoiden Dermatosen / Keratokonjunktivitiden / irreversible Lin entrübungen (tetanische Katarakt durch Quellung und Trübung der Linsenfasern, da durch die erniedrigte Ca-Ionen-Konzentration im Kammerwasser eine Zunahme der Permeabilität für kleine Ionen und Wasser bewirkt wird - oder aber über eine durch die verminderte Calcium-Konzentration hervorgerufene Hemmung der anaeroben Glykolyse, die die Hauptenergiequelle für den Linsenstoffwechsel darstellt). Alopecien kommen häufiger vor.

Die Vielzahl der Symptome mit z. T. gravierenden Folgen erklärt sich durch die zentrale Rolle, die einem normalen Ca-Spiegel in der Extrazellulärflüssigkeit zukommt. An der Zellmembranoberfläche sowie intravaskulär ist Calcium an einer Vielzahl physiologischer Prozesse beteiligt: z. B. beim Ionentransport an der Zellmembranoberfläche, bei der Aufrechterhaltung eines normalen neuromuskulären Membranpotentials; es ist ein Cofaktor vieler Reaktionen wie Actomyosin-Kontraktion (elektromechanische Kopplung!) und Aktivierung der Gerinnungskaskade und des Komplementsystemes;Interaktionen mit dem Adenylcyclase-System sind bekannt usw.

Für die Aufrechterhaltung des Serum-Ca-Spiegels im Normbereich von 10 $\pm$ 0.5 mg % ist das P a r a t h o r m o n verantwortlich: ohne PTH läge die Serum-Ca-Konzentration - entsprechend dem physikalisch-chemischen Löslichkeitsgleichgewicht ossärer Salze - nur bei 6 mg %. Dieses Ca-mobilisierende und phosphaturische Polypeptidhormon der Nebenschilddrüsen wirkt zur Hebung des Serum-Ca direkt auf den Knochen, indem es die raschen osteolytischen und langsameren osteroresorptiven, d. h. camobilisierenden Vorgänge durch Wirkung auf Osteocyten und

Osteoklasten fördert, sofern ein permissiver Effekt des Vit. D gegeben ist; außerdem verstärkt es die Ca-Rückresorption im distalen Tubulus der Niere. Durch Hemmung der P- Rückresorption im proximalen Nierentubulus wird dagegen die Phosphatausscheidung gesteigert.

Auf zellulärer Ebene fördert PTH die Vit. D-abhängige Ca-abgabe aus den Mitochondrien und die Aufnahme von P, S, K und Mg in die Mitochondrien.

Die Regulation zwischen PTH und Ca^{++} (sowie Mg^{++}) erfolgt über ein direktes negatives feed-back; so besteht eine reziproke Beziehung zwischen dem PTH-Spiegel und der Gesamtkonzentration divalenter Kationen (Targovnik 1971). Allerdings ist für eine adäquate Sekretionssteigerung von PTH bei Hypocalciämie eine Normomagnesiämie notwendig, d. h. aus einer primären Hypomagnesiämie kann ein sekundärer Hypoparathyroidismus resultieren (SeMoSuh e.a. 1973). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Wessels e.a. 1978: sie schlossen auf ein rückgekoppeltes Regulationssystem zwischen intrazellulärer Magnesiumkonzentration und Parathormonstoffwechsel, in dem eine Zunahme des intrazellulären Magnesiums die Parathormonsekretion stimuliert, während eine erhöhte Parathormonaktivität eine Abnahme des intrazellulären Magnesiums und damit eine Senkung der Parathormonausschüttung zur Folge hat. - Der Rezeptor für Änderungen der Plasma-Ca-Konzentration liegt in den glandulae parathyroideae selbst. Während das hypercalcämisch wirkende PTH aus Abkömmlingen des dorsalen Epithels der letzten Schlundtasche stammt, wird das hypocalcämisch wirkende T h y r e o c a l c i t o n i n aus Abkömmlingen des ventralen Schlundtaschenepithels sezerniert. Letzteres hemmt direkt die Knochenresorption, es senkt also sowohl den Ca- als auch den P-Spiegel im Blut.
Ergo sind PTH und Thyreocalcitonin

Antagonisten in Bezug auf das Calcium i.S. und
Synergisten in Bezug auf das Phosphat i.S.

Wie das V i t a m i n D genau wirkt, weiß man nicht. Es ist aber bekannt, daß es die intestinale Ca-Resorption, die intestinale Citrat-Resorption, die P-Rückresorption im proximalen

Tubulus und die Knochenmineralisation fördert, und daß es in pharmakologischen Dosen, die das loofache des physiologischen Bedarfs von 4oo E = o,ol mg/d betragen, einen PTH-Mangel völlig kompensieren kann.

Idiopathische Nebenniereninsuffizienz = M. ADDISON

(Addison 1855; Nerup 1974; Siegenthaler 1973; Schettler 1976)

Die Erniedrigung der NNR-Hormone und ihrer Metaboliten wirkt sich in einer Störung der beiden Hauptwirkungsmechanismen der gesamten NNR-Funktion aus, nämlich im gestörten Salz- und Wasserhaushalt einerseits und im gestörten organischen Stoffwechsel andererseits.

Durch Ausfall der Mineralocorticoide aus der zona glomerulosa wird eine adäquate Natrium-Bilanz unmöglich: Hyponatriämie, Hypochlorämie, Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie, Azidose und Hypovolämie führen zur hypotonen Dehydration bei intrazellulärer Hydration. Die Hypovolämie stimuliert die Reninaktivität, die ihrerseits über das Angiotensinsystem das Aldosteron zu stimulieren versucht.

Wegen fehlender Glucocorticoide aus der zona fasciculata entsteht eine hypoglykämische Stoffwechsellage bei starker Insulinempfindlichkeit; wenn die KH-Reserven aufgebraucht sind, werden Eiweiß und Fett mobilisiert.

Auf dieser pathophysiologischen Basis erklären sich die vielfältigen Symptome eines M. ADDISON (z. T. führen sowohl die fehlenden Mineralcorticoide als auch die nicht ausreichend vorhandenen Glucocorticoide zu den gleichen klinischen Bildern) wie allgemeine Müdigkeit, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Tachycardie, Hypotonie, orthostatische Regulationsstörungen, kleines Herz, Kopfschmerzen, Apathie, Verwirrtheit, Halluzinationen, Bewußtseinsstörungen bis hin zum Koma, Konvulsionen, Paresen, Arrhythmien, hyperkaliämisches EKG, Hyperventilation; erniedrigte Blutzuckerwerte mit Hunger, zerebrale Dysfunktionen mit abnormem EEG, Angst, Schweiß, Nausea, Gewichtsverlust und Asthenie. Auch die Hormone der zona reticularis sind vermindert (Androgene, Östrogene, Gestagene), so daß es zu Muskelschwund, Impotenz

und Amenorrhöe bei wenig ausgesprägten sekundären Geschlechtsmerkmalen kommt.

Als Folge des Ausfalls der Glucocorticoide, die in negativer Rückkopplung mit dem hypophysären ACTH stehen, kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von ACTH und dem chemisch ähnlichen MSH; dieses ist verantwortlich zu machen für das Leitsymptom der auch "Bronzekrankheit" genannten Stoffwechselstörung, für die Hyperpigmentation, die besonders an den Mundschleimhäuten, an den Handlinien und über den Fingerknöcheln ausgeprägt ist.

Gesichert wird die Diagnose durch die Bestimmung der 17-Hydroxycorticosteroide und der 17-Ketosteroide im Harn vor und nach einem ACTH-Stimulationstest: bei einer primären NNR-Insuffizienz fehlt der beim Gesunden vorhandene Anstieg der ausgeschiedenen Hormonmengen auf mindestens das Dreifache. Die Verminderung der zirkulierenden Eosinophilen durch Glucocorticoide ist die Grundlage des THORN-Tests: beim Gesunden wird nach ACTH-Gabe ein Eosinophilensturz beobachtet, der beim ADDISON-Patienten fehlt.

Diese endokrinen Dysfunktionen, so dramatisch sie in ihrem Verlauf sein können, kommen allerdings nur selten vor:

Für den M. ADDISON z. B. ergibt sich als Durchschnitt aufgrund der von Berlin 1962 und Nerup 1974 erwähnten Statistiken verschiedener Länder eine Morbidität von o,3-5 auf loo.ooo Einwohner bzw. von lo-2o auf loo.ooo Krankenhauspatienten, bei einer Mortalität von o,4 auf loo.ooo Einwohner; diese Werte umfassen allerdings die tuberkulös bedingte NNR-Insuffizienz wie auch die sogenannte idiopathische Form. Durch verbesserte Diagnostik und Therapie nahm in den letzten Jahrzehnten der Anteil der tuberculösen gegenüber der idiopathischen ADDISON-Erkrankung stark ab, und die Letalität dieser endokrinen Störung konnte durch die Intensivtherapie auch erheblich verringert werden.

Bei der Nebenschilddrüsenunterfunktion (die meist iatrogen bei Schilddrüsenresektionen entsteht,) ist der Anteil der idiopathischen Form noch geringer; nach den Zahlen, die Steinberg und Waldron 1952, Wise und Hart 1952, Bronsky e.a. 1958 sowie

Naef 1959 angegeben haben, beträgt die Morbidität an idiopathischem Hypoparathyroidismus weniger als o,5 auf loo.ooo Krankenhauspatienten.

Umso beachtenswerter ist die relativ häufige Kombination endokriner Dysfunktionen, die eine gemeinsame Ursache all dieser Symptome wahrscheinlich macht.

Obwohl dieses Syndrom - wie eingangs dargestellt - mehr durch die Störung irgendwelcher endokriner Funktionen gekennzeichnet ist - statt durch eine bestimmte, regelmäßige Reihenfolge der auftretenden Fehlfunktionen -, werden bei der folgenden statistischen Betrachtung nur solche Patienten berücksichtigt, bei denen neben anderen Symptomen auch ein Hypoparathyroidismus bekannt ist. (Tab. II)

Tab. I		Geschlecht		Alter bei Beginn der Krankheit								Verlauf	
Autoren	familiäres Auftreten	♂	♀	Hypoparathyroidismus	M. ADDISON	Soor/Pilz	Malabsorption	Anaemie	Alopecia areata/totalis	Ptosis	Konjunktivitis	Tod (Alter)	Lebend (lt. Literatur)
1 Thorpe u. Handley (1929)	-		♀	4,5	-	4,5	-	-	-	-	6	7,2	-
2 Sevringhaus (1942)	?		♀♀	5	-	4	-	-	-	-	-		21
3 Talbot e.a. (1943/52)	+(18)		♀	7	7	1	-	-	-	-	-	1o	-
4 Sutphin e.a. (1943) Fall 1	+	♂		1o	-	Sgl.	-	-	-	-	-		23
5 Sutphin e.a. (1943) Fall 2	+		♀	6	-	2	-	-	-	-	-	14	-
6 Sutphin e.a. (1943) Fall 3	+		♀	11,5	12	4-5	-	-	12	-	12	12	-
7 Sutphin e.a. (1943) Fall 4	-		♀	7,5	-	7	-	-	-	-	-		+
8 Sutphin e.a. (1943) Fall 5	-		♀	6	-	6	-	-	-	-	-		-
9 Leonard (1946)	-		♀	3	1o,5	-	-	-	5	+	11	12	-
1oBerezin e.a. (1948)	-	♂		5	-	Kind	-	-	-	-	-		+
11Collins-Williams (195o)	+(19)	♂		6,5	-	1,25	5	-	-	-	-		23
12Leifer u. Hollander (1953)	-	♂		8,5	2o	-	8	-	-	-	-		2o
13Salvesen u. Böe (1953)	-	♂		7,75	(8,25) ?	o,5	7,75	-	-	-	-	8,75	-
14Papadatos u.Klein (1954)	-	♂		1o	1o	-	-	-	5,5	-	1o		1o
15McLean (1954)	-		♀	4,5	-	4,5							11

16 Mass.Gen.Hospital (1954)	–		♀	3,2	+ (Aut)	2,75	–	–	–	–	–	4	–
17 Blackburn (1954)	–		♀	1o	–	Kind	–	–	–	–	–		+
18 Craig e.a. (1955) Fall 1	+(3)	♂	♀	+ (Aut)	6,25	1,5	–	–	3	5	5,5	6,3	–
19 Craig e.a. (1955) Fall 2	+(11)	♂		+ (lat)	11,6	2,75	2,75	–	7	5	–	11,8	–
2o Craig e.a. (1955) Fall 3	–		♀	+ (lat)	1o	3,5	–	–	7	7,75	–	12,2	–
21 Reisner und Ellsworth (1955)	–		♀	6	–	–	–	12	–	–	–		+
22 Forbes (1956) Fall 1	–		♀	4,5	5,75	–	–	–	–	–	2		8,5
23 Forbes (1956) Fall 3	–		♀	1,5	12	–	–	–	–	–	–	14	–
24 Forbes (1956) Fall 7	–		♀	5	–	2	–	–	–	–	–	–	5
25 Harrison (1956) Fall A.O'M	–		♀	4	–	+	+?	–	–	–	–		1o
26 Hurwitz (1956)	–		♀♀	8	–	–	–	19	–	–	–		+
27 Perlmutter e.a. (1956)	–		♀	1o	27	–	–	–	–	–	–	3o	–
28 Sano e.a. (1956)	–		♀♀	4,25	–	3	–	–	–	–	–		6
29 Whitaker e.a.(1956)	–	♂	♀	15,75	15	2	–	–	–	–	15,5	15,8	–
3o Di George u. Paschkis (1957)	+	?		1o,5	8,5	2	–	–	–	–	–		+
31 Di George u. Paschkis (1957)	+	?		6,5	–	3	2	–	–	–	–		+
32 Hetzel u. Robson (1958)	–		♀	1o	15	1	–	–	–	–	–		15
33 Malloy u. Woodruff (1958)	–	♂		6	5,5	6	–	–	–	–	–	7	–
34 Carter e.a. (1959)	–		♀	3,25	5,5	–	–	–	6	–	–	7	–
35 Naef u.Adle (1959)	–		♀	o,4	–	–	–	–	14	–	–		3o
36 Williams u. Wood (1959)	–		♀	6,5	+ (Aut)	–	6,5	–	–	–	–	8	–
37 McMahon e.a.(1959)	–		♀♀	6	19	21	Muco.	21	7	–	–	21	–

38 Szczepanska e.a. (1959)	–		♀	5	4	–	–	–	–	–	–	6	–
39 Chaptal e.a. (196o) Fall 1	+		♀	4	–	2	2	–	–	4	4		6,5
4o Chaptal e.a. (196o) Fall 2	+		♀	3,25	–	Sgl.	Sgl.	–	–	–	–		3,5
41 Chaptal e.a. (196o) Fall 3	+	♂		1o(?)	–	4	(+)	–	–	–	–		1o
42 Wagner (196o)	+		♀	3	–	7	–	–	–	–	3		11
43 Morse e.a.(1961) Fall 1	+		♀	18	–	–	–	18	–	18	–		25
44 Morse e.a. (1961) Fall 2	+	♂		8	13	–	11	12	–	–	–		15
45 Morse e.a. (1961) Fall 4	+		♀	16	16	–	–	?	–	–	–		16
46 Morse e.a. (1961) Fall N.L	–		♀	8	1o	–	–	–	–	–	–		+
47 Gass(1962)Fall 1	–	♂		22	26	4	–	–	–	–	4		26
48 Gass (1962)Fall 2	–	♂		15	(18?)	5	–	–	5	–	5	18	–
49 Gass (1962)Fall 3	–		♀	4,5	–	15	3,5	12	–	2o	4,5		2o
5o Taybi u. Keele (1962) Fall 1	+		♀	3	(?)	–	7	–	–	–	–		16
51 Taybi u. Keele (1962) Fall 2	+		♀	7	–	–	–	–	–	–	–		11
52 Hung e.a. (1963) Quinto (64)	+		♀	4	7,5	4	–	1o	–	–	–		12
53 Kunin e.a.(1963)	–	♂		1o	11,5	–	9,7	16,5	–	–	–		2o
54 Visakorpi u. Gerber (1963)	–		♀	5,25	–	5	–	–	–	–	–		+
55 Birk u. Mlczoch (1963)	+(?)	♂		+	18	Kind	7	–	–	–	–		23
56 Braun (1964	–	♂		8,5	9	–	2	–	–	–	–	11	–
57 Hiekkala (1964)	+		♀	4,25	6	4,8	–	–	–	–	–		1o,75
58 Hiekkala (1964)	+		♀	4,25	–	o,5		–	–	–	–		9,5
59 Hiekkala (1964)	+		♀	4	7,6	Sgl.	–	–	–	–	–		8
6o Hiekkala (1964)	+		♀	6	7,6	Sgl.	–	–	–	–	–		8
61 Kenny u. Holliday (1964)	+		♀	6,5	8	6	–	–	15	–	–		16,5

62 Kenny u. Holliday (1964)	+		♀	5	–	5	–	–	–	–	–		9,5
63 Benson u. Parsons (1964),1	+	♂		Sgl.	–	–	–	–	–	–	–		2
64 Benson u. Parsons (1964),2	+		♀	1	–	–	–	–	–	–	–		4
65 Benson u. Parsons (1964),3	+		♀	+	–	–	–	–	–	–	–		27
66 Sjöberg (1966)	+	♂		14,5	–	6	14	–	–	–	–		18
67 Sjöberg (1966)	+		♀	23	–	2	–	–	–	–	–		25
68 Sjöberg (1966)	–		♀♂	13	–	Kind	–	22	–	–	–		22
69 Sweetnam (1966)	+		♀♂	7	7	–	–	–	–	–	–		7
7o Sweetnam (1966)	+		♀♂	4,5	5,5	–	–	–	–	–	–		+
71 Zuppinger e.a. (1966)	+	♂		4,5	–	o,5	3,5	13,5	–	–	–		14
72 Jackson u. Whyte (1967)	–	♂		17/3o	25	–	3o	–	–	–	–		31
73 Irvine e.a. (1967) Fall 2	–		♀	1,5	12	–	–	–	–	–	–		17
74 Irvine e.a. (1967) Fall 15	–		♀	12	24	+	–	–	–	+	–		24
75 Irvine e.a. (1967) Fall 2o	(+)		♀	16	15	+	–	+	+	–	–		2o
76 Lelong e.a. (1968) Fall 1	+		♀	1,25	–	+	–	–	–	–	–		13
77 Lelong e.a. (1968) Fall 2	+	♂		9,75	–	+	–	–	–	–	–		17
78 Lelong e.a. (1968) Fall 3	+	♂		Geburt	–	+	–	–	–	–	–		8
79 Lelong e.a. (1968) Fall 4	+		♀	Kind	–	–	–	–	–	–	–		38
8o Jetter (1977),3.1	+	♂		13	28	Kind	(25)	–	27	angeb.	–		33
81 Jetter (1977),3.2	+	♂		12	28	8	(26)	–	5	angeb.	–		3o
82 Jetter (1977),3.3	+		♀	9	(11,5)	6	–	3?	–	–	–	11,5	–
83 Jetter (1977),2.2	+		♀♂	Kind/33	–	–	–	–	–	–	+		57
84 Marieb e.a.(1974)	–		♀♂	12	13	12	13	–	–	–	–		15

III B Statistik

Um einen Überblick über die Konstellationsformen endokriner Störungen zu erhalten, wurden alle in der Literatur gefundenen Fallbeschreibungen, bei denen u. a. ein Hypoparathyroidismus vorliegt, aufgelistet und die Symptomatik der oben beschriebenen Patienten hinzugefügt.
(Tab. I S. 31-34)

Bei der Interpretation dieser Tabelle (I) wurde versucht, Abhängigkeiten in der Ausprägung des Krankheitsbildes von 1) Geschlecht und 2) Alter festzustellen.

ad 1) Geschlechtsverteilung:

M o r b i d i t ä t :

Von den insgesamt 84 Patienten
sind 57 weiblich
und 25 männlich
(bei zwei Patienten fehlt die Angabe des Geschlechts).

Das Verhältnis kranker Frauen zu kranken Männern beträgt also

$$♀ : ♂ = 57 : 25 = 2{,}28 : 1,$$

d. h. Frauen sind sicher doppelt so häufig betroffen wie Männer; die Manifestation scheint also irgendwie geschlechtsabhängig zu sein (z.B. x-chromosomale Vererbung?, hormonelle Einflüsse? etc.).

Bei einer teils x-chromosomalen Vererbung wäre eine schwerere Ausprägung des Krankheitsbildes beim Mann wahrscheinlich, da die Frau außer dem pathologischen auch noch ein normales X-Chromosom hätte, das dem Mann mit einem pathologischen x-Chromosom fehlte: ♀ = Xx, ♂ = Yx (wobei "x" das pathologische Chr. sei).

Beispiele für eine dominante x-gekoppelte Vererbung sind die Vit. D-resistente Rachitis mit Hypophosphatämie, die Keratitis follicularis spinulosa, die erbliche Schmelzhypoplasie u.a. (Lenz 197o).

Um eine Gleichverteilung zwischen Mann und Frau abzulehnen, wird die Annahme der G l e i c h w a h r s c h e i n l i c h k e i t im χ^2-Test geprüft:

	f_e	f_{th}	$\frac{(f_e - f_{th})^2}{f_{th}}$
♂	25	4o,5	$\frac{(-15,5)^2}{4o,5} = 5,93$
♀	56	4o,5	$\frac{(15,5)^2}{4o,5} = 5,93$
$\hat{\chi}^2 = \sum \frac{(f_e - f_{th})^2}{f_{th}} = 11,86$			

f_e = effektiver Wert

f_{th} = theoretischer zu erwartender Wert

Dieses Ergebnis bedeutet, daß - mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq$ o,ool - die Annahme der Gleichverteilung bei ♂ und ♀ abgelehnt wird, da die Abweichung in der Anzahl der Erkrankten zwischen den Geschlechtern signifikant ist.
(Bahrenberg & Giese, 1975)

Auch das sicher f a m i l i ä r e V o r k o m m e n, in 41 der insgesamt 84 Fälle beschrieben, also bei der Hälfte der Syndromkranken beobachtet, spiegelt ein Verhältnis von 2 ♀ : 1 ♂ wider (26 ♀, 13 ♂, 2 ohne Angabe).

Ebenso beträgt bei den 4o Patienten ohne familiäre Anamnese das Geschlechtsverhältnis 2 ♀ : 1 ♂ (29:11). Diese Einzelfälle haben i. a. 1-1o gesunde Geschwister, Brüder und/oder Schwestern.

Die Relation von 2 ♀ : 1 ♂ ist zu auffällig, um vernachlässigt zu werden; deshalb wurde durch Aufschlüsselung der Geschlechtsverteilung auf die einzelnen Symptome versucht, eine relativ

stärkere Beeinträchtigung der Männer festzustellen, um die Hypothese einer x-chromosomalen Vererbung zu stützen.

Wie sich die zusätzlich zum Hypoparathyroidismus (als Ausgangsbasis) auftretenden Symptome und die Letalität auf die beiden Geschlechter verteilen, ist aus Tabelle II ersichtlich:

Tabelle II: Geschlechtsverteilung auf die Symptome (zusätzlich zum Hypoparathyroidismus)

Symptom, Ereignis	insgesamt	♀/♂	♀	♂	♀ : ♂	♂ : ♀	$\hat{\chi}^2$
Hypoparathyroidismus	83	2	56	25	2,24:1	o,446:1	
Letalität	21		14	7	2:1	o,5:1	(1)
M.ADDISON (sicher)	4o	1	25	14	1,786:1	o,56:1	(2)
(sicher u. fragl.)	44	1	27	16	1,687:1	o,59:1	(3)
Soor/Pilz	54	2	34	18	1,8:1	o,53:1	(4)
Malabsorption (sicher)	18	1	6	11	o,54:1	1,83:1	(5)
(sicher u. fragl.)	22	1	7	14	o,5:1	2:1	(6)
Anämie (sicher)	11		8	3	2,6:1	o,37:1	(7)
(sicher u. fragl.)	13		1o	3	3,3:1	o,3:1	(8)
Alopecie	14		8	6	1,3:1	o,75:1	(9)
Ptosis	9		5	4	1,25:1	o,8:1	(1o)
Konjunktivitis	13		8	5	1,6:1	o,62:1	(11)
Anämie und Malabsorption	5		2	3	o,6:1	1,5:1	(12)
M.ADDISON u. Pilz (sicher)	22	1	13	8	1,62:1	o,62:1	(13)
(sicher u. fragl.)	25	1	14	1o	1,4:1	o,71:1	(14)

Betrachtet man die Relationen ♀ : ♂ / ♂ : ♀ , so zeichnet sich eine ganz leichte Mehrbelastung der Männer ab; auffällig allerdings ist die Verteilung bei der Malabsorption zugunsten der Frauen. Letzteres wird durch den χ^2 - Test mit Vier-Felder-Tafeln

zusätzlich bestätigt:

Symptom / Geschlecht	Symptom +	Symptom ø	Randsummen
♂	a	b	a+b
♀	c	d	c+d
Randsummen	a+c	b+d	a+b +c+d = n

Bei einem Freiheitsgrad gilt dann:

$$\hat{\chi}^2 = \frac{n \cdot (a \cdot d - b \cdot c)^2}{(a+c) \cdot (b+d) \cdot (a+b) \cdot (c+d)} = ?$$

Wenn $\hat{\chi}^2 \geq 3{,}84$ ist, dann unterscheiden sich die Anteile der an dem bestimmten Symptom Erkrankten bei Mann und Frau von der Verteilung der Erkrankten allgemein mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 5\ \%$.

Wenn $\hat{\chi}^2 < 3{,}84$ ist, dann kann kein Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen behauptet werden.

1)Letalität	+	ø	
♂	7	18	25
♀	14	42	56
	21	6o	81

$\hat{\chi}^2$= o,o81

2)sicherer M.ADDISON	+	ø	
♂	14	11	25
♀	25	31	56
	39	42	81

$\hat{\chi}^2$= o,893

3)sicherer u. fraglicher M. ADDISON	+	ø	
♂	16	9	25
♀	27	29	56
	43	38	81

$\hat{\chi}^2$= 1,729

4)Pilz	+	ø	
♂	18	7	25
♀	34	22	56
	52	29	81

$\hat{\chi}^2$=o,84o

5)sichere Malabsorption	+	ø	
♂	11	14	25
♀	6	5o	56
	17	64	81

$\hat{\chi}^2$= 11,55

6)sichere u. fragliche Malabsorption	+	ø	
♂	14	11	25
♀	7	49	56
	21	6o	81

$\hat{\chi}^2$= 17,o3

7)sichere Anämie	+	ø	
♂	3	22	25
♀	8	48	56
	11	7o	81

$\hat{\chi}^2$= o,o77

8)sichere u. fragliche Anämie	+	ø	
♂	3	22	25
♀	1o	46	56
	13	68	81

$\hat{\chi}^2$= o,44

9)Alopecie	+	ø	
♂	6	19	25
♀	8	48	56
	14	67	81

$\hat{\chi}^2$= 1,14

1o)Ptose	+	ø	
♂	4	21	25
♀	5	51	56
	9	72	81

$\hat{\chi}^2$= o,875

11)Konjunktivitis	+	ø	
♂	5	2o	25
♀	8	48	56
	13	68	81

$\hat{\chi}^2$=o,419

12)Anämie und Malabsorption	+	ø	
♂	3	22	25
♀	2	54	56
	5	76	81

$\hat{\chi}^2$= 2,11

13) sicherer M.ADDISON u. Pilz				14) sicherer u. fraglicher M.ADDISON u. Pilz			
	+	ø			+	ø	
♂	8	17	25	♂	1o	15	25
♀	13	43	56	♀	14	42	56
	21	6o	81		24	57	81
$\hat{\chi}^2 = 0{,}085$				$\hat{\chi}^2 = 1{,}527$			

Es kann kein Unterschied zwischen der Häufigkeit eines Hypoparathyroidismus und der Häufigkeit des Hypoparathyroidismus mit einem bestimmten weiteren Symptom in Bezug auf das Geschlecht behauptet werden, da die Irrtumswahrscheinlichkeiten zu groß sind.

Lediglich bei der Malabsorption sind die Männer relativ und absolut häufiger betroffen als die Frauen - mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 1 ‰!

Die bei den Männern beschriebene Anämie trat immer nur in Verbindung mit einer Malabsorption auf, so daß hier die Diagnose einer "perniciösen" Anämie fraglich wird.

Auch die Letalität kann nicht als Ausdruck einer stärkeren Ausprägung des Krankheitsbildes gewertet werden. Insgesamt ist eine Abnahme der Letalität in den letzten 15 Jahren festzustellen.

Aufgrund dieser Aufschlüsselung kann man folgern, daß die Männer scheinbar etwas schwerer erkranken; die Letalität allerdings ist dafür kein Parameter, da sie genau die Relation 2 ♀ : 1 ♂ reflektiert.

Wie sich die Häufigkeiten auf die Geschlechter verteilen, läßt sich gut in Stabdiagrammen veranschaulichen (als Darstellung

diskreter Merkmale). Dabei entspricht die Tab. I der Urliste mit n = (83 bzw.) 81; die Werte der Tab. II entsprechen einer Strichliste.

Das qualitative Merkmal "Geschlecht" liegt in den Ausprägungen A_1 = ♀ und A_2 = ♂ vor.

Einige Beispiele: (Abb. 1 - 5)

1. Hypoparathyroidismus:
   Die absolute Häufigkeit von A_1 = ♀ beträgt n_1 = 56,
   die absolute Häufigkeit von A_2 = ♂ beträgt n_2 = 25;
   die relativen Häufigkeiten ($h_i = n_i : n$) betragen entsprechend h_1 = 56 : 81 = o.6914, d.h. 69,14 %
   und h_2 = 27 : 81 = o.3o86, d.h. 3o,68 %.

2. Entsprechend gilt für die Häufigkeitsverteilung der Geschlechter bei "Hypoparathyroidismus mit M. ADDISON":
   n = 43 mit n_1 = 27 (für A_1 = ♀) und n_2 = 16 (für A_2 = ♂);
   h_1 = 27 : 43 = o.6279, d.h. 62,79 % und
   h_2 = 16 : 43 = o.3721, d.h. 37,21 %.

3. Für die Konstellation "Hypoparathyroidismus mit Pilz" ergeben sich n = 52, n_1 = 34, n_2 = 18 und entsprechend
   h_1 = 34 : 52 = o.6538, d.h. 65,38 % und
   h_2 = 18 : 52 = o.3462, h.d. 34,62 %.

4. "Hypoparathyroidismus mit M.ADDISON und Pilz":
   n = 24, n_1 = 14, n_2 = 1o als absolute Häufigkeiten und
   h_1 = 14 : 24 = o,58$\overline{3}$, d.h. 58,$\overline{3}$ % und
   h_2 = 1o : 24 = o.41$\overline{6}$, d.h. 41,$\overline{6}$ % als relative Häufigkeiten.

5. Spiegelbildliche Werte hingegen lassen sich für die Kombination "Hypoparathyroidismus mit Malabsorption" ausrechnen:
   n = 21, n_1 = 7, n_2 = 14 und h_1 = 7 : 21 = o,$\overline{3}$, d.h. 33,$\overline{3}$ %
   sowie h_2 = 14 : 21 = o,$\overline{6}$, d.h. 66,$\overline{6}$ %

Die Stabdiagramme dazu sehen folgendermaßen aus:

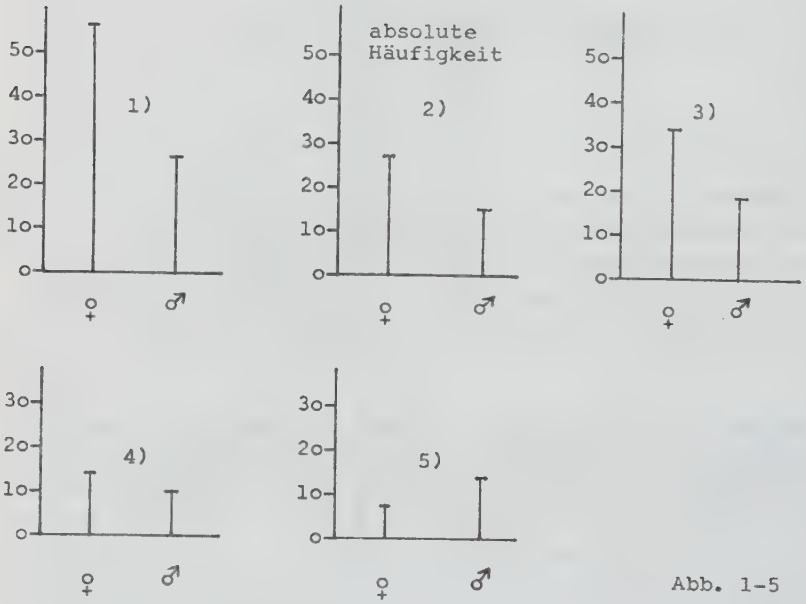


Abb. 1-5

ad 2) Alter:

Ein Vergleich der Angaben des Alters, bei dem das jeweilige Symptom auffällig wurde, liefert folgende Aspekte:

1. Das e r s t e S y m p t o m tritt zwischen o und 17 Jahren auf; der empirische Median liegt bei ♀ und ♂ bei 4 Jahren. (Abb. 6).

2. Der H y p o p a r a t h y r o i d i s m u s manifestiert sich zwischen o und 23 Jahren, im Schnitt mit 6 Jahren. Der emprische Median liegt dabei bei ♀ im 6. Lebensjahr, bei ♂ im lo. Lebensjahr, d.h. die Mädchen erkranken etwa 4 Jahre vor

den Jungen. Wie aus dem Histogramm hervorgeht, verteilen sich die Häufigkeiten bei den ♀ nach einem schnellen Anstieg von o auf 4 Jahre um diesen Gipfelwert herum mit einem langsameren Abfall, während dieHäufigkeiten bei den ♂ symmetrischer um das 11. Lebensjahr verteilt sind (Abb. 7).

3. Auch beim M. A D D I S O N erkranken die Mädchen im Mittel vor den Jungen (etwa 3 Jahre eher); allerdings besteht bei den ♂ ein eher kontinuierliches Auftreten zwischen 5 und 28 Jahren, während die ♀ einen Häufigkeitsgipfel in der Kindheit zeigen. Die Werte streuen zwischen 4 und 28 Lebensjahren, der empirische Median liegt zwischen 1o und 13 Jahren. (Abb. 8). Der M. ADDISON beginnt i. a. nach dem Hypoparathyroidismus, meist innerhalb von 2 Jahren.

4. In der Kindheit tritt i. a. der P i l z auf, und zwar meist vor dem Hypoparathyroidismus. (Beginn zwischen o und 2o Jahren, empirischer Median: 3 Jahre.)

5. Die M a l a b s o r p t i o n , deren Beginn zwischen o und 3o Jahren angegeben wird, tritt in 23 % vor, in 33 % zusammen mit und in 44 % nach dem Hypoparathyroidismus in Erscheinung.

6. Die A n ä m i e beginnt um die Pubertät herum (1o - 22 J.). Bei gleichzeitigem Befund von Malabsorption und Anämie wird die Anämie immer erst nach der Malabsorption beobachtet.

7. Zwischen 3 und 27 Jahren, öfters nach der Manifestation des Hypoparathyroidismus, bildet sich eine Alopecia (areata/totalis).

8. Die P t o s e ist angeboren oder tritt mit Beginn des Hypoparathyroidismus in Erscheinung.

9. Die K o n j u n k t i v i t i s wird zwischen 2 und 15 Jahren diagnostiziert, meist nach Beginn der Tetanie bzw. des Pilzes.

Zusammengefaßt heißt das:
Der Hypoparathyroidismus tritt vor der Nebennierenrindenunterfunktion, vor der Anämie, vor der Alopezie und vor der Konjunktivitis auf, aber meist nach dem Pilz; bei der Malabsorption ist eine eindeutige Zuordnung nicht möglich. Die Mädchen weisen i. ä. vor den Jungen Symptome auf.

Die Histogramme der Häufigkeiten des stetigen Merkmals "Alter bei Beginn des/der ..." sollen die oben getroffenen Feststellungen veranschaulichen: (Abb. 6-8)

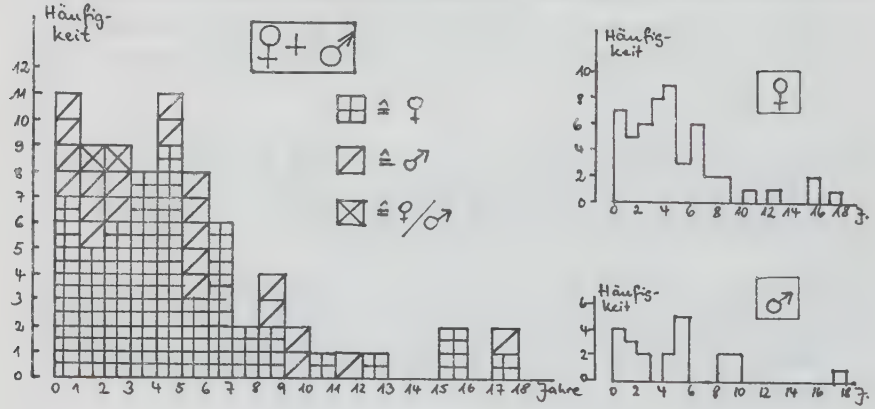
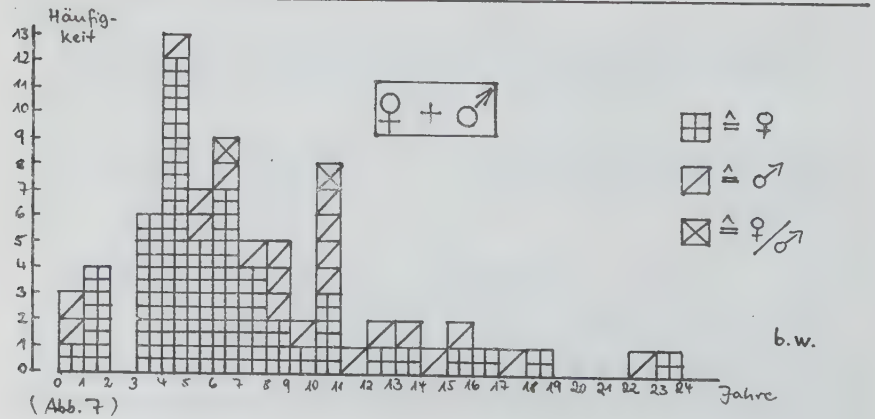


Abb. 6: betr. "1. Symptom"



(Abb. 7)

Fortsetzung Abb. 7

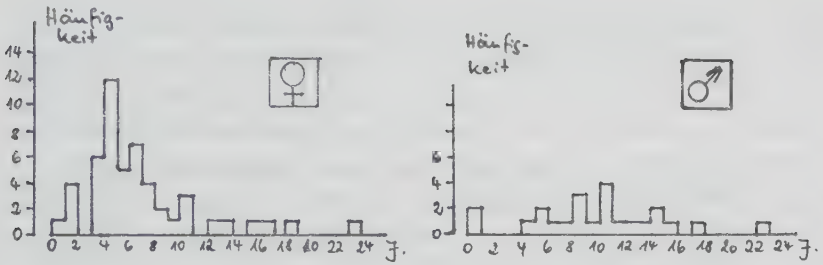


Abb. 7: betr. "Hypoparathyroidismus"

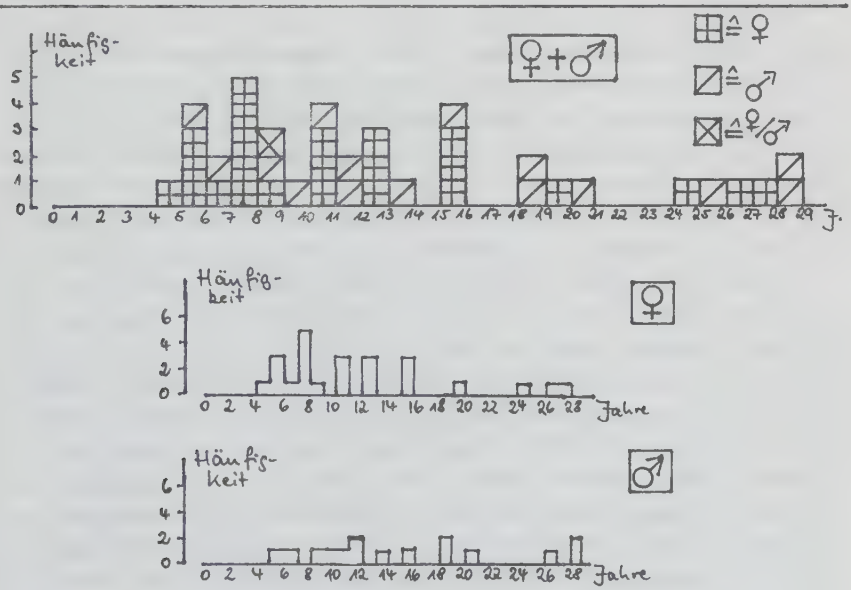


Abb. 8: betr. "M. ADDISON"

Nicht berücksichtigt in dieser Statistik ist die Insuffizienz des endokrinen Pancreas. (NERUP gibt die Koinzidenz von idiopathischem M. ADDISON mit Diabetes mellitus mit ca. 18% an).

III.C Vorstellungen zur Ätiologie und Pathogenese des Syndroms

Es gibt in der Weltliteratur keine hundert Fälle, bei denen ein Hypoparathyroidismus zusammen mit anderen Erkrankungen beschrieben ist.

5o Jahre, nachdem die Nebenschilddrüsen (NSD) von dem Norweger SANDSTROEM entdeckt worden waren und man allmählich Beziehungen zwischen diesem Drüsengewebe, der Tetanie sowie einer Hypocalcämie feststellte (MacCallum, Voegtlin 19o9;Salvesen 1923/4; Howland, Marriot 1918; Kuckhardt, Goldberg 1923), beschrieben Thorpe und Handley 1929 erstmals eine chronische Tetanie - offensichtlich durch Parathyroidea-Mangel - mit chronischem Mundsoor.

Daß die Nebennierenrindeninsuffizienz, deren Symptomatik 1855 hervorragend von ADDISON geschildert worden ist, zusammen mit Hypoparathyroidismus und Soor vorkommen kann und eine (evtl. familiäre) Beziehung zwischen diesen Komponenten höchst interessant wäre, wurde erstmals 1943 von Talbot, Butler und MacLachlan erwähnt. Ebenfalls 1943 stellten Sutphin, Albright und McCune fest, daß die Assoziation zwischen Soor und dem seltenen Hypoparathyroidismus, zumal bei familiärem Vorkommen, kaum zufällig sein könnte. Außer, daß das eine durch das andere bedingt sein könnte, wurde auch die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß der Anfälligkeit sowohl für die Soorinfektion als auch für den Hypoparathyroidismus irgendein genetischer Defekt zugrunde läge (- die Eltern der drei Patienten in einer Familie waren Geschwisterkinder). Faktoren aus dem familiären Umfeld schieden als ätiologisches Agens aus, da nur drei der zehn Geschwister erkrankt waren. - Papadatos und Klein vermuteten 1954 (ebenso wie DiGeorge und Paschkis 1957), daß alle Symptome der unterschiedliche Ausdruck desselben erblichen Merkmals wären; eine hereditäre Komponente wurde auch von Craig, Schiff und Boone 1955 beschrieben. - Sano e.a. führten 1956 den chronischen, idiopathischen Hypoparathyroidismus auf einen "Gendefekt, d.h. auf eine angeborene Blutdyskrasie" zurück, da hier die Eltern wieder Geschwisterkinder waren.

Während der frühbeginnende Hypoparathyroidismus als geschlechtsgebundenes recessives Merkmal vererbt wird (Peden 1960), so daß nur männliche Familienmitglieder manifest erkranken und die weiblichen gesunde Konduktorinnen sind, konnte für den mit M. ADDISON assoziierten late-onset-type (nach Peden) trotz familiärem Auftreten kein Vererbungsmodus angegeben werden, da keine Anamnesen aus früheren Generationen vorlägen.

Enkelkinder von Geschwistern waren Eltern bei der Familie, die Chaptal e.a. 1960 beschrieben: drei Geschwister (2 ♀, 1 ♂) neigten zu Hypoparathyroidismus, Diarrhö und Soor; auch die Mutter zeigte einen labilen Calciumspiegel bei positivem CHVOSTEK, so daß an einen hypothetischen Erbmodus über ein autosomales Gen gedacht wurde.

Eine möglicherweise erbliche Übertragung multipler Defekte als Ursache für verschiedene, scheinbar unzusammenhängende Ausfälle bei fünf Geschwistern oder aber ein einziger Defekt als Grundlage für zwei oder mehr Störungen wurden von Morse, Cochrane und Landrigan 1961 erwogen; ähnliche Vermutungen stellte 1962 Gass an. - Während die Erkrankung von Geschwistern, deren Eltern blutsverwandt sind, an einen recessiven Vererbungsmodus für den Hypoparathyroidismus denken läßt, ist bei der von Benson und Parsons 1964 beschriebenen Familie eine dominante Form von autosomaler Vererbung (mit inkompletter Penetranz) wahrscheinlicher, wobei eine geschlechtsgebundene Vererbung nicht ausgeschlossen werden konnte: ein Sohn litt an einem manifesten, Mutter und Tochter an einem latenten Hypoparathyroidismus; ein anderer Sohn und der Vater waren völlig unauffällig. Ein Autoimmunprozeß war hier nicht nachweisbar. Über eine Klassifizierung der klinischen und genetischen Heterogenität versuchten Spinner, Blizzard und Childs 1968 die familiäre Häufung zu erklären: Sie vermuteten eine recessiv autosomal vererbte, genetische Prädisposition. Dabei könnten einerseits alle Syndromvarianten durch ein einzelnes mutiertes Gen bedingt sein, das in allen Fällen denselben einzigen Effekt verursache, der sich jedoch in großer Vielfalt manifestiere, z. B. durch Modifikationen des übrigen Phänotyps und durch die Lebensbedingungen

des jeweiligen Patienten. Dies schien für die Kombination von Hypoparathyroidismus und M. ADDISON zuzutreffen.

Andererseits könnten die Syndrome das Ergebnis einer Segregation in Familien verschiedener mutierter Gene sein, alle Repräsentanten desselben Locus, oder sie könnten das Reultat der Aktion von Mutanten an getrennten und nicht aufeinander bezogenen Loci sein.

Wie schon Benson und Parsons 1964, so sprachen sich auch Lelong e.a. 1968 gegen eine geschlechtsgebundene recessive Vererbung aus: auch sie beobachteten, daß eine Mutter und drei ihrer Kinder (von zwei Vätern) erkrankt waren, was für eine (autosomal?) dominante Vererbung spricht.

Eine derartige Interpretation paßt auch zu der oben beschriebenen Familienkonstellation am besten.

Seit 1943 wurde immer wieder nach einer Abhängigkeit der Funktionen von NSD und NNR gesucht. Während Talbot e.a. 1943 keine gegenseitige Beeinflussung feststellten, und Leonard (1946), Perlmutter e.a. (1956), Carter e.a. (1959) sowie McMahon (1959) eine Besserung des Hypoparathyroidismus durch die NNR-Insuffizienz verneinten, beobachteten alle anderen Autoren eine Milderung der Hypocalcämie durch die adrenale Unterfunktion bzw. eine Verschlechterung des Hypoparathyroidismus bei Cortisongabe: Leifer und Hollander 1953, Reisner und Ellsworth 1953, Papadatos und Klein 1954, Craig e.a. 1955, DiGeorge und Paschkis 1957, Morse e.a. 1961, Kunin e.a. 1963, Kenny und Holliday 1964 und Pedersen 1967. - Ebenso bessert eine Adrenalektomie die Tetanie von parathyroidektomierten Tieren. Dem entspricht die häufig beobachtete Hypercalcämie bei M.ADDISON bzw. die Normalisierung einer Hypercalcämie durch Cortisongabe (Castleman und Towne 1954, Pedersen 1967, Nerup 1974). Diese Veränderungen basieren auf der Calcium-senkenden Wirkung von Corticosteroiden (Reisner und Ellsworth 1953); denn Cortison steigert die Ca-Sekretion, d.h. die Ca-Clearance ist - bei verminderter tubulärer Reabsorption - erhöht, die Ca-Bilanz negativ (Pederson 1967). Außerdem wird die P-Reabsorption durch Cortison erhöht (DiGeorge & Paschkis 1957).

Bei der absoluten oder relativen Hypercalcämie unter vermindertem Cortison liegt eine erhöhte Ca-Bindungskapazität des Plasmaproteins vor. Zusätzlich hemmt Cortison den aktiven Ca-Transport im Darm (Kenny und Holliday 1964) im Gegensatz zum Vit. D; es verändert das Ca-Gleichgewicht zwischen Knochen und Extrazellulärraum zugunsten des Knochens, d.h. das ionisierte Ca nimmt ab. Cortison ist also ein Antagonist des Vit. D im Darm, des PTH am Knochen und wirkt in Richtung einer negativen Ca-Bilanz.

Die in 2/3 der Fälle beschriebene begleitende Pilzinfektion wurde oft in die ätiologischen Überlegungen einbezogen:
Da sich der Pilz - meist als Soor dargestellt - im allgemeinen als erstes Symptom manifestiert, lag es nahe, in ihm einen ursächlichen Faktor für die endokrine Störung zu vermuten, sei es direkt (Sutphin e.a. 1943), sei es indirekt: Salvesen und Böe beschrieben 1953 die Möglichkeit, daß durch Pilzbefall des Darmes eine Steatorröe entstanden wäre, die die Tetanie verschlimmert hätte, z. B. durch Mangel an irgendeinem exogenen Nahrungsfaktor, den die NSD für ihre Aktion brauchten. Andererseits kann der Hypoparathyroidismus solche ektodermalen Störungen verursachen, die für einen Pilz prädisponieren könnten. Es werden nämlich fast genau dieselben Stellen vom Soor befallen, die auch durch den Hypoparathyroidismus alleine verändert werden und - ohne Pilz - ähnlich aussehen, dann allerdings mit AT lo erfolgreich zu behandeln wären (im Gegensatz zu dem therapieresistenten Soor) (Craig e.a. 1955).

Die Tatsache, daß die Moniliasis fast immer in der ersten Lebensdekade auftritt, spricht (lt. Castleman und Towne 1954sowie Krebs und Hunke 197o) eher dafür, daß irgendeine grundlegende Abnormität angenommen werden muß, die für den Soor und den Hypoparathyroidismus prädisponiert, oder aber daß primär nur eine Empfänglichkeit für den Pilz besteht, der dann zu einer Zerstörung der endokrinen Organe oder zu einer Interferenz mit deren Funktion führt.

Auch Craig e.a. hielten den Soor als Ätiologie für nicht bewiesen, da der viscerale Soornachweis fehlte; eine positive Soor-

kultur wäre außerdem kein Ätiologienachweis (zumal bei Berücksichtigung der physiologischen Candida-Besiedlung), und bei Mundsoor wäre ein Nachweis in Stuhl oder Sputum auch ohne den entsprechenden Organbefall wahrscheinlich. Allerdings bestätigten sie den Soor als Vorläufer der endokrinen Unterfunktion. Entsprechend der Hypothese von Lachmann (1941) könnte die Parathyroidea zwei Funktionen haben, nämlich 1. den Blut-Ca-Spiegel zu regulieren und 2. die trophischen Zerstörungen zu verhindern.

Den Soor als ätiologisches Agens ebenfalls abgelehnt haben 1956 Whitaker e.a.: er sei auf die multiplen, primären endokrinen Dysfunktionen, die hier erstmals als "Syndrom des familiären, juvenilen Hypoadrenocorticismus, Hypoparathyroidismus und oberflächlichen Soors" zusammengefaßt wurden, aufgepfropft.

Gass vermutete 1962, daß die Moniliasis eher irgendwie allergisch bedingt sei, wie auch die Keratokonjunktivitis. Eine Anfälligkeit für den Soor, meist parallel zu einer größeren Infektanfälligkeit, spiegele einen Defekt in der immunologischen Abwehr wider (Chilgren e.a. 1967/9, Kirkpatrick e.a. 1971).

In diesem Zusammenhang ist die bereits von Craig e.a. 1955 sowie von Bronsky 1958 erwähnte Tatsache interessant, daß der Hypoparathyroidismus oft nach Infekten beginnt, also bei geschwächter immunologischer Abwehr.

Hypoparathyroidismus mit Störungen im Bereich des Magen-Darm-Kanals wurden als Steatorrhöe, Malabsorption, Zöliakie u.ä. mehrfach beschrieben.

195o wies Collins-Williams auf die Möglichkeit hin, daß eine Tetanie aus der Steatorrhöe resultieren könnte wegen mangelhafter Vit. D- oder Ca-Absorption, allerdings wäre dann - im Gegensatz zum Hypoparathyroidismus - nicht nur das Serum-Ca, sondern auch das Serum-Phosphat vermindert und es läge eine Osteoporose vor. Daß durch die Steatorrhöe eine relative NSD-Insuffizienz zustande kommen könnte, schlugen mehrere Autoren vor (Salvesen und Böe 1953, Leifer und Hollander 1953, Jackson 1957, Morse e.a. 1961): durch die Malabsorption fehlte irgendein exogener

(Nahrungs?) Faktor, der für die regelrechte Funktion der NSD nötig wäre. Die endokrine Dysfunktion wäre also Folge eines gastrointestinalen Absorptionsdefektes.

Andererseits beobachteten DiGeorge und Paschkis 1957 eine Besserung der Durchfälle durch Therapie des Hypoparathyroidismus; sie nahmen eine gesteigerte Peristaltik bei niedrigem Serum-Calcium als Ursache für die Durchfälle an (in Einklang mit der 1922 von György gefundenen Formel:

$$\frac{K^+ \times HCO_3^- \times HPO_4^{2-}}{Ca^{++} \times Mg^{++} \times H^+} = K$$

wobei eine Zunahme des Quotienten einem übererregten Nervensystem entspricht - so z. B. bei Hypocalcämie - und ein verminderter Quotient mit einem untererregbaren Nervensystem einhergeht.

Interessant waren die Beobachtungen von Taybi 1962: Hypoparathyroidismus und Steatorrhöe mit intestinaler Pseudo-Obstruktion sprachen weniger gut auf entsprechende Therapeutica an als vielmehr auf Corticoide, und bei der Laparatomie fand sich eine lymphoide Hyperplasie.

Daß die Hypocalcämie Ursache der Steatörrhöe (und nicht umgekehrt die Malabsorption die Ursache des Hypoparathyroidismus) sei, begründeten Kunin e.a. 1963 mit dem erhöhten P-Spiegel: er müßte als Folge der Steatorrhöe auch erniedrigt sein. Allerdings sei die perniciöse Anämie durch die Malabsorption bedingt. Marieb e.a. sahen 1974 in der Diarrhö eine Hauptmanifestation der Hypocalcämie.

1955/6 wurde von verschiedenen Autoren (Reisner & Ellsworth, Hurwitz) über zwei junge Mädchen mit einem Hypoparathyroidismus und der im jugendlichen Alter extrem seltenen perniciösen Anämie berichtet; so selten beide Erkrankungen seien, so wenig wahrscheinlich würden sie sich gegenseitig bedingen. Vielmehr wurde irgendein Defekt der intestinalen Absorption vermutet.

Zur Frage genetischer Faktoren bei der Prädisposition zur perniciösen Anämie nahmen 1959 McIntyre e.a. Stellung: aufgrund ihrer Untersuchungen ist ein heterozygotes autosomales dominantes Gen für eine niedrige Vit.B_{12}- Absorption (als nötige Voraussetzung der p.A.) verantwortlich zu machen. Zu dieser genetischen Prädisposition für eine Absorptionsregression mit zunehmendem Alter kommen noch konstitutionelle Merkmale (wie Magencarcinom, Blutgruppe A, früh graue Haare etc.). Daß die sehr seltene kindliche perniciöse Anämie der homozygote Effekt eines Gens wäre, das heterozygot eine niedrige Vit.B_{12}-Absorption produziere, konnte widerlegt werden.

Ein gewisser Zusammenhang zwischen dem Mangel an Ca^{++}-Ionen und der p.A. besteht lt. Gräsbeck (1959) nur bei gleichzeitiger Steatorrhöe.

Trotz unklarer Pathogenese deuteten Quinto e.a. 1964 eine mögliche immunologische Beziehung zwischen perniciöser Anämie - bei der Tendenz zur Familiarität besteht - und Endokrinopathie aufgrund positiver Antikörpernachweise gegen endokrine Drüsen und die Magenmucosa an.

Auch für eine gewisse Nierenbeteiligung gab es verschiedene Hinweise: die Schwelle für Ca scheint beim Hypoparathyroidismus erniedrigt zu sein (Albright & Reifenstein 1948, Leifer & Hollander 1953). Andererseits scheint die Niere auf eine geringe intestinale Ca-Aufnahme beim Malabsorptionssyndrom mit einer verminderten renalen Ausscheidung zu reagieren (Harrison e.a. 1969).

Zusätzliche abnorme Leberparameter wurden beobachtet: so berichtete Collins-Williams 195o vor einer erniedrigten Albumin/Globulin-Ratio nach vermutlich abgelaufener Hepatitis; lymphozytäre Infiltrate der Leber wurden bei Craig e.a. beschrieben (1955), die denen einer akuten epidemischen Hepatitis glichen und dem Prozeß der zytotoxischen NNR-Degeneration ähnelten. Auch Perlmutter e.e. erhoben 1956 einen Leberbefund ähnlich wie bei postinfektiöser Hepatitis, ebenso Whitaker e.a. 1956.

Die für einen Zufall zu hohe Inzidenz von "posthepatischer Lebercirrhose" mit Hypoparathyroidismus und M. ADDISON brachten Kunin e.a. 1963 zu der Annahme, das Syndrom sei viral bedingt, zumal Autoimmunmechanismen oder die recessive Vererbung irgendeines gastrointestinalen Absorptionsdefektes nicht bestätigt worden waren.

Bei der ersten Autopsie eines Kindes mit chronischem idiopathischen Hypoparathyroidismus und zusätzlichem M. ADDISON fand Leonard 1964 eine primäre Nebennierenatrophie mit völliger Destruktion der NNR sowie lymphozytärer Infiltration des NNM bei völligem Fehlen von Parathyroidea-Gewebe, Genitalhypoplasie und generalisierter visceraler Lymphknotenvergrößerung - ohne Anhalt für eine infektiöse Genese (Tbc, Soor). Auch die Autopsieberichte von Craig e.a. (1955) lieferten die Diagnose "lymphoide Infiltration der NSD (sofern vorhanden)" und sog. "zytotoxische, primäre NNR-Atrophie". Die Schilddrüse der Patientin mit Hypoparathyroidismus und M. ADDISON, von Perlmutter e.a. (1956) beschrieben, zeigte ebenfalls eine lymphozytäre Infiltration (Hashimoto??), NNR und NSD waren völlig atrophiert. Ganz ähnliche Befunde erhoben Whitaker e.a. 1956 bei der Sektion ihres Patienten: überall lymphozytäre Infiltrate, die entweder durch eine vorangegangene diffuse virale Infektion bedingt oder aber Ausdruck einer generalisierten lymphoiden Hyperplasie waren. - Völliges Fehlen von Schild- und Nebenschilddrüse bei stark atrophierter NNR und allgemeiner lymphozytärer Infiltration beschrieben auch Carter e.e. 1959; ihre Diagnose: progressives primäres Versagen der NSD, NNR und SD; zu dem gleichen Ergebnis gelangten McMahon e.a. 1959.

Den ersten Verdacht auf eine mögliche Autoimmunsensibilisierung erhob 1962 Gass aufgrund klinisch-pathologischer Aspekte, obwohl bis dato keine zirkulierenden Antikörper gegen Hormongewebe nachzuweisen waren. Er nannte das Syndrom deshalb "kongenitale hypoplastische Endokrinopathie".

Hung e.a. fanden 1962 bei einer Familie mit M.ADDISON, Hypoparathyroidismus, perniciöser Anämie und Soor zirkulierende Antikörper gegen die NNR. Da andere ätiologische Faktoren (wie NNR-De-

struktion durch Infektion, inborn error in der Steroidbiosynthese mit NNR-Hyperplasie, sekundäre NNR-Insuffizienz aufgrund verminderter ACTH-Produktion) ausgeschlossen werden konnten, lag die Annahme einer autoimmunologischen Ätiologie - auch für die anderen Organe sowie die Magenmucosa - nahe. Die familiäre Komponente erklärten sie durch eine (evt. recessiv vererbte) genetische Prädisposition zur polyglandulären Autoimmunisierung - ein noch heute aktuelles Konzept!

Ebenfalls eine autoimmunologische Ätiologie für die Kombination von Hypoparathyroidismus, Soor, M. ADDISON und HASHIMOTO-Thyroiditis nahmen Kenny und Holliday 1964 an, wobei Serum-Antikörper nicht unbedingt als kausales Agens, sondern nur als Spiegel eines zugrunde liegenden Defektes in einer von Leukozyten übertragenen allergischen Spätreaktion anzusehen seien.

Blizzard e.a. (1966/7) beobachteten bei 38 % der Patienten mit Hypoparathyroidismus Antikörper gegen die NSD, bei ca. 5o % der Addison-Patienten NNR-AK (dabei hatten fast alle kranken Frauen positive Titer!). Sie stellten die These auf, daß eine endokrine Störung wohl nicht Ursache oder Folge einer anderen sei, sondern daß die erkrankten Personen einen elementaren Defekt in ihren Immunmechanismen hätten, der sie für multiple atrophische Erkrankungen prädisponiere; die Ak spiegelten den Krankheitsprozeß wider, statt ihn zu verursachen, wobei eine indirekte Rolle beim Beginn oder der Unterhaltung des Prozesses nicht ausgeschlossen werden könne, ohne daß es jedoch einen direkten Anhalt für eine pathogenetische Rolle der Ak gäbe bei der lymphozytären Infiltration der atrophischen Organe. Das Fehlen von ANF (=antinukleäre Faktoren) stehe in Einklang mit der bekanntlich geringen Überlappung von organspezifischen mit systemischen Antikörpern.

Ebenfalls 1967 faßten Irvine e.a. ihre Untersuchungen über den idiopathischen M. ADDISON so zusammen: der i.M.A. gehöre in eine Gruppe von Krankheiten, die klinisch dadurch charakterisiert sind, daß sie vorwiegend bei Frauen vorkommen, mit familiärer Tendenz, organspezifischen Antikörpern im Serum und histologisch mit lymphozytärer Infiltration und Atrophie einhergehen. (Ak-positiv waren 8o % der kranken Frauen, 1o % der männlichen Kranken

und o % der Gesunden). Eine unterschiedliche Empfindlichkeit der Zielorgane konnte nur mit der Drüsengröße korreliert werden, als Erklärung erscheint dies aber zu einfach. Auch Wuepper und Fudenberg gelangten aufgrund von Familienuntersuchungen 1967 zu der Hypothese, daß die Auto-AK als immunologische "Marker" die genetische Prädisposition für eine immunologische Abweichung indizierten; denn immunologisch auffällig waren 17 klinisch gesunde Familienmitglieder eines Patienten, der das Vollbild des Syndroms bot. Dieses Syndrom stellte sich außerdem als variable Kombination von Einzelkomponenten dar, so daß eine partielle oder aber komplette Ausprägung möglich sei.

Die immunologischen und familiären Daten von Spinner e.a. (1968, 1969) waren alle mit der autosomal-recessiven Hypothese ohne weitere Heterogenität vereinbar. Die Antikörper bei Verwandten seien Ausdruck des Besitzes einer Einzeldosis an Gen, die im homozygoten Zustand zur Krankheit führe. Auch Fanconi faßte 1969 das Syndrom als Autoimmunkrankheit mit wohl autosomal-recessivem Erbgang auf.

Da 8o % der ADDISON-Patienten Träger des Genorts für HL-A 8 waren, sahen Platz e.a. 1974 einen Hauptnenner für die Entwicklung von organspezifischen Autoimmunkrankheiten in einem HL-A8-Gen oder in nahe an HL-A 8 gekoppelten anderen Genen, die Basis für die Immunantwort sind.

Die Tatsache, daß in 9o % der ADDISON-Patienten adrenale Antikörper oder eine antiadrenale zelluläre Hypersensitivität gegen die organspezifischen, species-unspezifischen NNR-Antigene nachweisbar sei, führte Nerup 1974 zu dem Schluß, daß die Autoimmunität eine entscheidende Rolle in dem als Einheit anzusehenden M. ADDISON spiele. Da bereits Addison die Organatrophie als entzündungsbedingt charakterisiert habe, sei der Terminus "ADDISON' ADRENALITIS" für den idiopathischen M. ADDISON gerechtfertigt. In einer weiteren Studie (8o) wies Nerup 1974 darauf hin, daß NNR-AK bei Patienten mit Polyendokrinopathie noch häufiger seien als bei alleiniger NNR-Insuffizienz, daß bei frühem Krankheitsbeginn eher Ak vorlägen, daß in der Normalbevölkerung diese Ak äußerst selten seien und daß nur beim Hypoparathyroidismus als weiterer

endokriner Störung hohe NNR-Ak-Titer beobachtet worden seien. Schließlich beschreiben Eisenbarth e.a. 1978 das gehäufte Vorkommen bestimmter immungenetischer Faktoren bei der familiären Polyendokrinopathie.

Auch in der polnischen (88) und jugoslawischen (54) Literatur fanden sich in den letzten Jahren Hinweise auf eine autoimmunologische Basis des Syndroms mit der Perspektive, es bei rechtzeitiger Diagnose durch Transplantation von fötalem Thymus oder mit Immunsuppressiva zu behandeln.

In dem Zusammenhang sei kurz auf die Prognose der Polyendokrinopathie eingegangen: früher war sie aufgrund des heimtückischen M. ADDISON weniger gut; wie aber die Letalitätsstatistik zeigt, konnte die Prognose in letzter Zeit erheblich verbessert werden (Fanconi 1969), so daß Nerup sie 1974 für die gut eingestellte NNR-Insuffizienz als gut bezeichnet. Aufgrund der Interferenzen zwischen Cortison und Calcium (s.o.) ist die Einstellung allerdings recht diffizil und erfordert eine gute Kooperation zwischen Patient und Arzt.

Obwohl die pathogenetische Bedeutung von Autoantikörpern noch nicht vollständig bewiesen ist, könnte (lt. Schernthaler e.a. 1975) der Nachweis ihrer Komplementbindungsfähigkeit sowie deren Zytotoxizität auf eine mögliche pathogenetische Wirksamheit hinweisen.

In der Hoffnung und dem Bemühen, den Zusammenhängen zwischen Klinik, Immunologie und Immungenetik etwas mehr auf die Spur zu kommen, wurde die Familie des jungen Ehepaares unter verschiedenen Aspekten untersucht. Die entsprechenden Daten werden im folgenden Abschnitt dargestellt:

IV A Material und Methoden

Für die zellulären und serologischen Untersuchungen wurde (z.T. mehrfach) von folgenden Personen Blut abgenommen (s. Stammbaum): 1.1, 1.2, 2.1, 2.2, 2.3, 3.1, 3.2, 3.2.1, 3.4, 3.5 und direkt Liquemin 5ooo (o,5 ml auf 1o ml Blut) eingemischt. Lediglich das Blut für die Bestimmung humoraler Antikörper sowie des Bf- und des GLO-Systems blieben liqueminfrei.

Transportiert wurde das Blut vom Teutoburger Wald über Düsseldorf bei winterlicher Außentemperatur in einem Autokofferraum bis Bonn, von dort per Bahn nach Tübingen und München. Eine weitere Sendung ging Ende Mai als Luftfracht von Düsseldorf nach Stuttgart resp. Tübingen.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

1. HLA - A,B,C - Antigene
2. Bf-Phänotypen
3. HLA - D (≙MLC) - Determinanten
4. sonstige B-Zell-Antigene
5. Komplement-Komponenten
6. Lymphozyten-Transformations-Test
7. Immunglobulin-Werte
8. Karyotypisierung.

AD 1.: HLA-A,B,C-Bestimmung mit dem Mikrolymphozytotoxizitätstest nach TERASAKI

Prinzip: In diesem Zweistufentest nach TERASAKI (1964) werden Test-Lymphozyten mit 1) Antiserum und 2) Komplement versetzt. Mit Eosin färben sich anschließend nur die lysierten Zellen; denn eine Zellmembran wird - durch die Reaktion eines Antikörpers mit dem zellwandständigen Antigen - derart geschädigt, daß nach Ablauf der KBR ihre Fähigkeit zur Exklusion von Fremdsubstanzen (z. B. Farbstoffen) beeinträchtigt ist. Abgelaufene AAR = Zytolyse = Anfärbbarkeit.

Methode: Aus Liqueminblut wird eine Lymphozytenfraktion abgetrennt und zwar über einen Ficoll-Isopaque-Gradienten. (Bei Patienten mit vielen unreifen Granulozyten ist eine vorherige Iso-

lierung über Watte erforderlich)

In einer Mikrotestplatte wird 1 µl dieser frisch hergestellten Lymphozytensuspension mit 1 µl Antiserum für 3o min. bei RT inkubiert. Nach Zugabe von 5 µl Kaninchenpoolserum (als Komplement) wird für weitere 6o min. bei RT inkubiert. 5 Min. lang mit 6 µl Eosin gefärbt, wird die Reaktion mit dem Antiserum durch Fixierung mit 6 µl Formaldehydlösung beendet. Im umgekehrten Phasenkontrastmikroskop wird der Prozentsatz der lysierten = gefärbten Zellen abgelesen. (Die toten, reagierenden Zellen sind dunkel und größer als die lebenden, hell aufleuchtenden = negativen.)

Der Reaktionsausfall, also der Anteil der toten Zellen wird in Kreuzen oder als Scorewert angegeben:

Getötete Zellen in %			
o-1o	= negative	= 1 Score
11-2o	= +	= 2 Score
21-5o	= ++	= 4 Score
51-75	= +++	= 6 Score
76-1oo	= ++++	= 8 Score

Die positive Kontrolle mit Anti-Lymphozytenserum ergibt 1oo % getötete Zellen, die meist noch geschwollener sind als die durch Anti-HLA-Seren lysierten Zellen.
Die Leerwertkontrolle mit antikörperfreiem AB-Serum sollte negativ sein.

ad 2) Bf-System

Prinzip: Das Bf-System wird elektrophoretisch analysiert, da dieser Faktor "B" ein polymorphes glycinreiches β_2-Glycoprotein ist.

Methode: Die Bestimmung der Bf-Phänotypen erfolgt durch 3-std.ige Hochvoltagarosegelelektrophorese (Teisberg 197o) bei 2o V/cm und Kühlsystem mit nachfolgender Proteinbandenfixation durch 3-4 std.ige Inkubation bei 37 ^{o} C mit 2-4 ml spezifischem Anti-Bf-Serum (Dr. Chester Alper, Boston, USA) pro Filterpapierstreifen (Whatman Nr. 17). Nichtfixierte Proteine werden durch Salzwässern

über Nacht und anschließendes 5-min.iges Spülen unter fließendem Wasser ausgewaschen. Die getrockneten Platten werden mit Amidoschwarz B gefärbt (Rittner e.a. 1975).

ad 3) HLA-D-Determinanten (≙ MLC)

Prinzip: In der gemischten Lymphozytenkultur (=mixed lymphocyte culture) werden zu gleichen Teilen Spender- und Empfänger-Lymphozyten inkubiert; liegen genetische Unterschiede vor, so replizieren sich die kleinen Lymphozyten via Lymphozytentransformation in Lymphoblasten, die DNA synthetisieren. Die DNA-Einbaurate ist durch Messung der Radioaktivität des angebotenen ^{3}H-Thymidins zu ermitteln.

Methode: Die Testmethode entspricht einer modifizierten Mikrotechnik (Hartzmann e.a., 1972), wobei looooo Lymphozyten als Responder- und ebenso als Stimulator-Zellen in Rundboden-Microtiter-Platten vier Tage lang in Hepes-Puffer-TC 199-Medium mit 7,5 % AB-Pool-Serum gezüchtet werden. Die radioaktive Markierung mit 2 µCi ^{3}H-Thymidin (spec. act. 5 Ci/mmol) / Loch erfolgt für die letzten 16 h.

Die meisten Typing-Zellen werden mit einem IBM-Zellseparator gewonnen (Prinzip: continous flow centrifugation), biologisch in Plastikflaschen gefroren und unter flüssigem N_2 aufbewahrt bzw. direkt in den Mikrotiterplatten gefroren (wie bei Netzel e.a. 1975 beschrieben) und in einem -8o ^{o} C - Gefrierschrank aufbewahrt. (Grosse-Wilde, Netzel e.a. 1975)

ad 4) Sonstige B-Zell- (und T-Zell-) Antigene

Für die Identifizierung der menschlichen Ia-type-Determinanten beschreibt Wernet 1976 verschiedene Methoden auf der Basis der Immunfluoreszenz, der Zytotoxizität und des Radioimmunassay. Da nur die letzten beiden als Screening-Methode verwendbar sind, soll deren Prinzip kurz skizziert werden:

Nur B- Lymphozyten und Makrophagen können Träger der Ia-type-Antigene sein; da nur 15 % aller Lymphozyten B-Lymphozyten sind, müssen sie angereichert werden. Für periphere Blutlymphozyten dient dafür die Schaferythrozyten-Rosetten-Formation.

a) Prinzip des Tandem-Typings durch Zytotoxizität:
Auf der Suche nach Anti-Ia-type-Seren wurden Zell-Linien von HLA-D-bestimmten B-Lymphozyten im direkten Zweistufen-Zytotoxizitäts-Test (Terasaki 1964) mit vielen Schwangerenseren inkubiert; 3 % davon zeigten B-Zell-Spezifitäten. Anhand der aufgestellten Reaktionsmuster wurden diese Anti-Ia-type-Seren gegen die entsprechenden B-Zell-Linien titriert und die Endpunktverdünnungen definiert. So ergab sich eine Gruppe von Tandems aus Zellinien mit passenden Ia-Seren. Die zytotoxische Aktivität fällt dabei von einer Verdünnungsstufe zur nächsten so scharf ab, daß sich quasi eine "Alles-oder-nichts"-Reaktion ergibt.

Auf der Basis solch labiler Tandems beruht die B-Zell-Antigen-Bestimmung bei peripheren Blutlymphozyten: die B-Lymphozyten und Makrophagen absorbieren das bis zum Endpunkt verdünnte B-Zell-spezifische Antiserum (sofern sie selbst Träger des entsprechenden Ia-type-Antigens sind), so daß hinterher nur auf die passende B-Zell-Linie kein zytotoxischer Effekt mehr ausgeübt wird.

Eine Optimierung dieses Prinzips erreicht Wernet (1976) durch hohe Lymphozytenkonzentrationen sowie Fluorochromierung und automatische Zählung mit Photomikroskop und Computer.

b) Prinzip des Radioimmunassay-Serotyping:

Eine spezifische Hemmung der Bindung hitzeaggregierter IgG-Komplexe an die F_c-Rezeptoren von B-Lymphozyten durch Antikörper gegen Ia-Antigene scheint bei der Maus durch eine enge topographische Beziehung zwischen F_c-Rezeptoren und Ia-type-Determinanten auf der Membran von Lymphozyten oder Makrophagen bedingt zu sein.

Auch beim Menschen kann man dieses Phänomen beobachten, obgleich hier sicher zwei unabhängige Molekularsysteme vorliegen: eine enge topographische Beziehung ist daher beim Menschen nicht

immer, aber meistens gegeben.

Als Screening-Test für LD-typisierte B-Zell-Linien wird die quantitative Hemmung der F_c-Rezeptoren beurteilt, ^{125}J-IgG-Aggregate zu binden.

(Die IgG werden durch Lacto-Peroxidase-Katalyse radiojodiert; für die Immunfluoreszenz werden die IgG-Hitzeaggregate mit Rhodamin konjugiert. Die F_c-Rezeptor-positiven Zellen sind mit einem Ochsenerythrozyten-Rosetten-System zu quantifizieren.)

Bis die F_c-Rezeptorstellen auf Makrophagenmembranen ganz geklärt sind, empfiehlt Wernet (1976), die Makrophagen (mit Sephadex Glo) herauszufiltern.

Zur Methode im einzelnen sei auf die Ausführungen von Wernet (1976) verwiesen.

ad 5) Homozygotie-Testung

Prinzip: Bestimmt wird die Restaktivität nach Absorptionsinhibition und Verdünnung im Zytotoxizitätstest nach der Formel

$$\frac{\text{Kontrollaktivität - Restaktivität}}{\text{Kontrollaktivität}} \times 100 \text{ als}$$

Prozentsatz der Initialaktivität. Dabei absorbieren heterozygote Lymphozyten halb soviel wie homozygote (s. Schmid e.a. 1974)

ad 6) Komplement-Komponenten

Prinzip: Die Meßmethoden basieren auf der Fähigkeit des Komplementsystems ('), sensibilisierte Erythrozyten zu lysieren. Durch Ablauf von Einzelreaktionen (als Eintreffervorgang) kann aus dem Lysegrad die Zahl der vorhandenen, hämolytisch wirksamen Moleküle der zu bestimmenden Einzelkomponente errechnet werden (="effektive Molekülzahl"). Denn unter der Bedingung eines optimalen Entwicklungsreagens, d.h. im Überschuß der fehlenden Komplementkomponenten führt - nach der one-hit-theory von

MAYER (1961) - ein reaktionsfähiger Bezirk auf der Zelle (nach seiner Reaktion mit einem Molekül der zu bestimmenden Komponente) zur vollständigen Zytolyse.

Methode: Die Komplementmessungen wurden durchgeführt wie von WELLEK und OPFERKUCH(1975) bzw. RINGELMANN, OPFERKUCH, RÖLLINGHOFF und LOOS (1969) beschrieben: mit Hilfe des Mikrolitersystems.

ad 7) Lymphozytentransformationstest

Prinzip: Bei diesem Lymphozytenfunktionstest wird die Stimulierbarkeit von T-Lymphozyten in vitro unspezifisch mit Phythämagglutinin, spezifisch mit Candida- und Tuberculin -Ag getestet, indem die ^{3}H-Thymidin-Einbaurate der erhöhten DNA-Synthese bei der Blastenbildung (=Transformation) szintillatorisch gemessen wird.

Methode: Heparinblut wird 1 : 2 mit Kulturmedium (MEM) verdünnt und über einen Ficoll-Hypaque-Gradienten geschichtet. Durch Zentrifugation (4oo g in der Interphase) über 2o min. bei 2o ^{o} C werden die Lymphozyten an der Interphase gesammelt und mit sterilen Pasteurpipetten abgesaugt. Danach wird zweimal 1o min. lang bei 3oo g und einmal bei 2oo g für 1o min. mit MEM gewaschen, bei 1o ^{o} C. Die Lymphozytensuspension wird mit MEM mit 2o % AB-Pool-Serum auf eine Zellkonzentration von 1,5 x 1o^{6} / ml eingestellt.

Zur Testung werden verwendet:

1) PHA (Difco) 1:2oo, 1:4oo, 1:8oo
2) Candida-Antigen (Allergopharma)
   1,25 µg, o,625 µg (pro Kultur)
3) Tuberculin GT (Behring)
   2o µg, 1o µg (pro Kultur) ≙ PPD

Die Antigenlösungen werden so eingestellt, daß die erforderlichen Mengen in o,1 ml enthalten sind.

o,1 ml Zellsuspension und o,1 ml Antigenlösung werden in Mikrotiterplatten gemischt und 96 h in einem Brutschrank bei 36 °C, 95 % Luft, 5 % CO_2 bei Wasserdampfsättigung inkubiert. 2o h vor Kulturende werden 1 µCi ^{3}H-Thymidin / Kultur zugesetzt. Die Zellen werden mit einem Scatron Harvester auf Glasfaserscheiben gesammelt, und dann wird in einem Packard-Tricarb Scintillationsspectrometer die Aktivität bestimmt.

Die Ergebnisse werden in cpm (counts per minute) angegeben. Kulturen ohne Antigenzusatz werden bei jedem Ansatz mitgeführt. Die Ergebnisse werden als Median der Dreifachansätze angegeben. Bei Testung gegen das spezifische Antigen (Candida etc.) werden Stimulationen über das 3-fache der Kontrolle (Stimulationsindex = 3) als positiv beurteilt.

Die Beurteilung der PHA-Stimulation wird durch Vergleich mit einem Normalkollektiv beurteilt, wobei Thymidineinbau und Dosis-Antwort-Relation für die Beurteilung verwertet werden

PHA-Normbereich: 85ooo cpm ± 5oooo, Maximum bei 1 : 4oo, Differenz zwischen Maximum und Minimum maximal 2o %.

ad 8) Immunglobulin IgG, IgA, IgM, IgE:

Diese symmetrisch gebauten Eiweißmoleküle sind Produkte der B-Lymphozyten; sie können die Antigene, die die Bildung dieser Antikörper induziert haben, aus dem Immunsystem entfernen und damit deren Stimulation mindern.

Methoden: IgG, IgA und IgM wurden durch radiale Immundiffusion bestimmt und in mg/1oo ml angegeben.

Die IgE-Werte wurden in einem hochempfindlichen Radioimmunosorbenstest ermittelt (Phadebas^R IgE-Test der Pharmacia Diagnostics). Dabei soll die Einheit 1 U/ml etwa 2 ng/ml entsprechen. -

Das Prinzip dieses Tests beruht auf der kompetitiven Hemmung von zu testendem IgE (z. B. im Serum) und radioaktiv markiertem IgE (IgE-^{125}J) um die Bindungsstellen am Immunosorbent (An-

ti-IgE-Antikörper, die kovalent an Sephadex^{R}-Partikel gebunden sind). Mit zunehmendem Gehalt an unmarkiertem IgE wird die radioaktive Markierung des Immunosorbents geringer. - Die Werte von IgE als Träger der Antikörperaktivität von Reagintyp sind bei atopischen und parasitären Erkrankungen i. a. signifikant erhöht.

ad 9) Gewebeantikörper

Sie werden immunhistologisch mit der Immunfluoreszenztechnik bestimmt (z. B. Nerup 1976).

ad 1o) Karyotypisierung

Durch Karyotypisierung (Prof. Schwinger, Bonn) wurde nach massiven Chromosomenveränderungen (wie z. B. Deletion oder Translokation) am Chromosom Nr. 6 gesucht.

Methode: Aus 6 Tropfen peripheren Blutes werden - nach der üblichen Mikromethode nach MOORHEAD und ARAKAKI - Präparate lymphozytärer Chromosomen hergestellt, in einer o,5 %igen wäßrigen Lösung von Quinacrinmustard 3 min. lang gefärbt, nach 6minütigem Wässern (in stehendem Leitungswasser) in Phosphatpuffer (pH 7,o) eingedeckt und in einem Durchlicht-Fluoreszenz-Mikroskop mit einem Erregungs- und einem Sperrfilter sowie einer Quecksilberdampflampe durchgemustert.

Bei loo-facher Vergrößerung mit Ölimmersion und einer Belichtungszeit von ca. 8 sec. werden die Mitosen photographiert (Photo-ocular 8 x).
(Schwinger e.a. 1971; Gaspersson e.a. 197o)

IV B Resultate

ad 1) HLA -A, B, C

HLA-System = Human leukocyte locus A
Diese Transplantationsantigene oder Histocompatibilitätsantigene sind auf der Oberfläche kernhaltiger Zellen, am konzentriertesten auf Lymphozyten, und auch auf Thrombozyten zu finden.

Man kennt dafür mindestens drei serologisch definierbare Gensubloci, deren Antigene sich gegenseitig ausschließen; denn die Histocompatibilitätsantigene werden kodominant vererbt, d. h. ein Individuum kann nicht mehr als zwei Transplantationsantigene pro Sublocus tragen. (Friemel/Brock)

ad 2) Bf-System

Der Faktor "B" = Bf-System, ein polymorphes glycinreiches β_2-Glycoprotein, auch Properdinfaktor B genannt, entspricht dem C3-Proaktivator im menschlichen Serum und ist somit eine Hauptkomponente des alternierenden Komplementweges. Es besteht eine enge genetische Beziehung zwischen Bf und dem menschlichen MHC: alle HLA-Komponenten, PGM_3 (=Phosphoglucomutase) und Bf gehören zusammen in die immungenetische Kopplungsgruppe auf dem Chromosom Nr. 6 des Menschen (Rittner e.a. 1975).

Seit 1972 sind drei häufige Formen des Bf-Systems als genetischer Polymorphismus des Bf-Proteins bekannt (Alper e.a. 1972): je nach Wanderungsgeschwindigkeit unterscheidet man die homozygoten Phänotypen Bf F (fast) und Bf S (slow); Ausdruck der kodominanten Vererbung der beiden Allele Bf^F und Bf^S ist der heterozygote Phänotyp Bf FS. Die seltenen Allele Bf^{F_1} und Bf^{S_1} steuern Komponenten, die noch schneller bzw. langsamer wandern.

Die β_2-Glycoproteine der Patientenfamilie wanderten alle gleich langsam; es liegt somit bei allen ein homozygoter Zustand des Phänotyps Bf S vor.

ad 3) HLA-D-Determinanten

HLA-D ist eine Determinante im HLA-Gen-Komplex, die die Fähigkeit zur Stimulation gemischter Leukozytenkulturen (mixed leukocyte culture = MLC) reguliert. Sie scheint auf die lymphoiden Subpopulationen der "B"-Zellen und auf Makrophagen beschränkt zu sein. Bisher konnten keine einzelnen Antigenspezifitäten determiniert werden, sondern der MLC-Test war eher Ausdruck individueller Reaktionsmuster, die auch als LD (=lymphocyte defined) bezeichnet wurden.- Auf der Histocompatibility Testing Conference 1975 wurde für dieses System der Terminus HLA-D festgesetzt (in Übereinstimmung mit dem WHO-IUIS terminology comitee 1975) (Wernet 1976).

Der MLC-Test dient der Erkennung von getrennten LD-Allelen durch LD-homozygote Typing-Zellen im Einweg-MLC-Test.

Tab. III S. 67-69

o91275 HLA-D TYPING FAMILY

TEST CONDITIONS:

TC 199 + HEPES
RC / SC 1oo ooo
ABS o1.12.75
5 D CULTURE

HLA - A,B	RESPONDER CELLS:	STIMULATOR CELLS:
1: W3o-13/2-W15	1 = 2.3 = W., Bernhard	DW 1 = (WOE) 217
2: /3-7	2 = 2.2 = W., Irmgard, geb.L.	DW 2 = (HOF) 244
3: 2-W15/3-	3 = 3.1 = W., Christian	DW 3 = (MIC) 438
4: 2-W15/3-	4 = 3.2 = W., Gerd	DW 4 = (HAN) o1o275
5: 2-W15/3-7	5 = 3.4 = W., Lillibeth	DW 5 = (SIE) o62575
6: W3o-13/3-7	6 = 3.5 = W., Clemens	BO = (BOS) 538
7: /3-W22	7 = 1.2 = L., Margarethe	EI = (EID) 54o
8: 3-7/3-W22	8 = 2.1 = R., Brunhilde, geb.L.	RE = (REB) 626
9: 3-7/W33-12	9 = 3.2.1 = W., Renate	POOL = MÜNCHEN 591
1o: W26-8-W16	1o= glich (Hashimoto/Erlangen), geb. 2o.1.41	
11: W19-12-13	11= Fiechtner	
12:	12= Delling (Seidel/FKT)	
13: W35/W24, W3o-13	13= Faber,Franz (Seidel/FKT)	

Tab. III

GROSS COUNTS -SPONT.
(CPM INCREMENT)

	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M	7 M	8 M	9 M - 13 M	
1		32.43o	22.138	24.312	27.26o	22.21o				1
2	8.443		5.459	5.75o			2.992	o.576		2
3	26.698	18.874		o.ooo						3
4	21.781	18.414	o.594							4
5	16.233					9.525				5
6	15.996				14.329					6
7		9.592						16.o12		7
8		o.o75					2.463			8
9										9
1o										1o
11	29.978	32.574	29.813	26.77o	39.654	26.241	49.o49	63.386		11
12										12
13										13
	1 M	2 M	3 M	4 M	5 M	6 M	7 M	8 M	9 M - 13 M	

	DW 1	DW 2	DW 3	DW 4	DW 5	BO	EI	RE	POOL	
1	43.964	26.116	23.343	16.181	22.o54	25.236	11.171	23.596	45.611	1
2	17.417	o.36o	9.615	12.234	9.722	16.o72	13.365	13.818	15.643	2
3	32.385	o.ooo	23.229	17.6o1	14.o38	23.482	4.979	23.389	4o.886	3
4	47.887	2.68o	22.3o2	15.o14	2o.313	18.181	9.487	21.713	44.584	4
5	39.432	o.761	22.o15	27.152	22.239	33.8o2	23.771	21.437	42.997	5
6	34.2o6	o.o92	15.87o	12.413	15.516	14.77o	11.438	13.32o	43.228	6
7	24.383	o.ooo	13.948	15.16o	7.o71	18.316	19.182	12.434	22.141	7
8	3o.oo5	o.ooo	18.723	21.39o	22.743	31.348	27.132	26.368	4o.768	8
9	48.463	o.975	29.o83	21.818	22.o56	32.26o	28.294	17.5oo	37.651	9
1o	46.459	55.852	5,267	26.432	19.933	37.671	38.o11	17.233	42.o22	1o
11	35.628	26.753	25.611	26.149	19.869	31.514	11.889	24.24o	53.563	11
12	3o.463	18.624	15.659	17.439	11.o39	19.229	2o.699	9.o83	32.783	12
13	32.936	23.7o1	22.4o1	13.623	11.571	2o.614	15.321	2o.459	38.o45	13
	DW 1	DW 2	DW 3	DW 4	DW 5	BO	EI	RE	POOL	

ad 4) Sonstige B-Zell- (und T-Zell-) Antigene

Im HLA-Gen-Komplex werden neben den "klassischen" Histokompatibilitäts-Antigenen HLA-A,B,C und der MLC-Determinante HLA-D auch noch B-Zell-spezifische Alloantigene codiert, die sog. menschlichen Ia-type-Antigene.

Während HLA-A,B,C-Age auf allen kernhaltigen Zellen nachweisbar sind, scheinen die HLA-D-Determinanten, die die Fähigkeit zur Stimulation in MLC regulieren, auf lymphoide Subpopulationen von B-Zellen und auf Makrophagen beschränkt zu sein (; sie sind bislang als individuelle Reaktionsmuster definiert). - Die Ia-Antigene, d.h. Ir-associated, also mit Immune-response-Genen zusammenhängend, sind auf eine kleine Subpopulation peripherer Lymphozyten beschränkt, die als B-Lymphozyten 15 % aller Lymphozyten ausmachen und dadurch auffallen, daß nur an ihnen Antikörper binden, die die MLC-Stimulation hemmen. - In MLC-Hemmversuchen haben sich Seren von SLE-Patienten* als besonders hemm-effektiv erwiesen; es liegt - auf Grund positiver Hemmung von Seren bei bestimmten Krankheitskonstellationen - nahe, bei zahlreichen Erkrankungen unklarer Ätiologie eine Beteiligung dieses Systems B-Zell-spezifischer Determinanten zu vermuten (Wernet 1976). Eine vorsichtige Interpretation der Wernet' Ergebnisse zeigt, daß die T-Zell-Antigene noch völlig undefiniert sind, wohingegen bei den angereicherten B-Zellen ein DW2-assoziiertes Antigen bei allen Untersuchten nachgewiesen wurde, das bei 1.2 homozygot vorzuliegen scheint.

ad 5) Homozygotie-Testung:

Die Resultate der Homozygotie-Testung sind schwer interpretierbar, da die heterozygoten gar nicht oder nur minimal absorbieren, während die fraglich homozygote 2.1 stärker reagiert:

Serum 33o + Zelle 1.2	= Absorption +
Serum 33o + 3 Zellen Kiel (heterozygot)	= nur bis zur Verdünnung 1 : 4 Zytotoxizität +

*SLE = systemischer Lupus Erythematodes

ad 6) Komplement-Komponenten

Das Komplementsystem, ein Vielkomponentensystem des Serums mit bestimmter Reaktionsfolge, wird durch Immunkomplexe aktiviert, bzw. fixiert. Die biologischen Aktivitäten von Immunkomplexen (, d.h. also von Antikörpern, die mit einem spezifischen Antigen reagiert haben,) nach Komplementfixation sind z. B. Immunadhärenz, Phagozytose, Chemotaxis, Bakteriolyse und Zytolyse).

Als hämolytisches System werden sensibilisierte Schaferythrozyten verwandt, die mit einem Amboceptor reagiert haben, der Antikörper gegen Forssman-Antigen in der Erythrozytenmembran enthält.

1 hämolytische Einheit ist diejenige Menge C' in ml, die 5 x 10^8 optimal sensibilisierte Erythrozyten bei I = o.147 und optimalen Ca^{++} - / Mg^{++} - Konzentrationen im Gesamtvolumen von 7,5 ml in 1 h bei 37 ^{o} C zu 5o % hämolysiert (Friemel, Brock). Diejenige Komplementverdünnung, bei der 5o % der eingesetzten Zellen lysieren, heißt auch 1 $C'H_{5o}$ - Einheit (per definitionem).

Fällt eine Komponente aus (angeborene Defizienz), so läuft die ganze hämolytische und bactericide Reaktionskette nicht folgerichtig ab ($C'H_{5o}$ = o), auch wenn die anderen Komponenten im Normbereich liegen. (124). Andere Immunfunktionen dagegen können ungestört sein. Auch wirkt sich die Immundefizienz nicht unbedingt als klinische Krankheit aus.

Für einzelne Komponenten sind im Serum Inhibitoren vorhanden, deren Mangel zu überschießenden Reaktionen führen kann (z. B. Mangel an C1-Inhibitor als Ursache des hereditären angioneurotischen Ödems). Hypokomplementämien als erworbene Anomalitäten des Komplementsystems sind bei verminderter Synthese (z. B. Lebererkrankungen) oder hohen Verlusten (z. B. chronische Glomerulonephritis) bekannt; Komplementaktivierungen durch abnorme Immunglobuline bei monoclonaler Gammopathie, gemischter Kryoglobulinämie und bei Lymphosarkom mit IgM - Monomeren sind beschrieben (Manke 1976).

Allerdings kann man (bei dem derzeitigen Wissen über die einzelnen Komplementkomponenten) vom Mittel abweichende Werte nicht

sicher beurteilen. Unter diesem Vorbehalt sind die Ergebnisse der Komplementmessungen bei der Fam. W. als nicht pathologisch zu bezeichnen (Tab. IV).

Immungenetische Studien haben gezeigt, daß die Komponenten C_2 und C_4 von Genen gesteuert werden, die innerhalb der immungenetischen Kopplungsgruppe (HLA,Bf) auf dem Chromosom Nr. 6 des Menschen zu liegen scheinen, während die Gene für spät auftretende Komponenten (C_3, C_6, C_7, C_8), soweit bisher bekannt, nicht HLA-gekoppelt sind. (94, 92.)

Deshalb hat die Bestimmung der Komplementkomponenten als Phänotyp eine Bedeutung bei der Erforschung einer Einheit von Immunerkennung, Effektorsystemen und Immunantwort, die durch eine einzelne chromosomale Region unter dem modifizierenden Einfluß anderer Gene und Faktoren aus der Umgebung gesteuert wird - so, wie es als universales Modell von Rittner (1976, 92) postuliert wird.

	CH 5o	$C_1 x 1o^{13}$	$C_2 x 1o^{11}$	$C_4 x 1o^{13}$	C_1-Inakt.	C 4	C 3c	C_3-Akt.
P 887 = 2.3	31,64	2,26	4,86	1,24	44,4	46,2	97,o	47,4
P 888 = 3.4	19.27	1,8o	4,67	o,59	27,4	24,2	84,o	28,o
P 889 = 3.5	2o,61	1,67	3,17	o,54	25,8	27,4	6o,o	24,6
P 89o = 2.2	28,36	o,56	6,26	1,25	25,8	37,o	76,o	29,4
P 891 = 3.1	35,75	2,3o	4,54	1,23	38,o	53,2	11o,o	51,4
P 892 = 1,2	28,36	o,82	6,79	1,14	21,8	29,6	88,o	28,o
P 893 = 2.1	21,65	o,92	6,14	1,o9	18,o	21,o	64,o	21,o
P 894 = 3.2	23,65	o,61	6,59	o,87	21,8	23,o	6o,o	26,8
P 895 = 3.2.1	28,71	1,8o	3,96	o,62	31,6	24,2	57,o	29,4
P 926 = 1.1	26,86	1,71	6,24	o,81	3o,2	25,2	68,o	28,o
Normalbereiche (Wellek, Opferkuch) 1s	38,o ±8,2	2,4 ±o,7	5,3 ±1,4	2,o ±o,7		16-44 mg%	4o-6o mg%	

Tab. IV: Komplementkomponenten (Die Normbereiche von C4 und C3c stammen aus Schettler '76)

ad 7) LTT

Normalerweise teilen sich reife Leukozyten nicht mehr. Wie Nowell (196o) entdeckte, versetzt jedoch Phythämagglutinin (= PHA, ein Mucoprotein-Pflanzenextrakt, der ursprünglich wegen seiner Fähigkeit zur Erythrozytenagglutination bei der Trennung von Leukozyten aus Vollblut verwendet wurde,) diese Zellen in einen Zustand, in dem sie teilungsfähig werden; PHA ist also ein Initiator mitotischer Aktivität. Dies bildet die Grundlage des LTT: die Stimulierbarkeit wird durch die DNA-Neu-Synthese beurteilt, die wiederum über die ^{3}H-Thymidin-Einbaurate gemessen wird.

Bei verminderter Stimulierbarkeit sinken die ^{3}H-Thymidin-Einbauraten im (unspezifischen) PHA-Test; spezifisch getestet ergeben sich umso höhere Zählraten, je häufiger und länger der Patient in seinem bisherigen Leben mit diesem Antigen in Kontakt gewesen ist (Manke 1976).

Normalerweise liegt der PHA-peak am 4. Tag bei 1 : 4oo. Als pathologisch verdächtig gelten Werte im unteren Bereich, d.h. etwa unter 2oooo cpm. (Bei der Größe der Streubreite - s.u. - und den intraindividuellen Schwankungen müßte für die definitive Aussage "pathologisch" eine mehrtägige Untersuchungsreihe durchgeführt werden.)

Aus den Befunden der Lymphozytentransformation (Tab. V) kann eine normale zelluläre Immunabwehr angenommen werden. Der Verlauf der PHA-Kurve 2.2 (-Mutter) ist zwar auffällig, reicht aber nicht aus, um hier einen Immundefekt zu vermuten.

Tab. V : Lymphocytentransformationstest

	PHA/ 2oo	PHA/ 4oo	PHA/ 8oo	MEM	Candida 1,25ug	Candida o,625ug	PPD 1o ug	MEM
1.1	34.528 (17,5)	3o.527 (15,5)	24.52o (12,5)	1.964	2.633 (4,2)	1.153 (1,8)	1.2o4 (1,9)	.628
1.2	28.984 (35,9)	32.24o (4o,o)	26.537 (32,9)	o.8o7	1.442 (2,5)	1.175 (2,1)	1.144 (2,o)	.537
2.1	5o.517 (16,o)	52.56o (16,7)	43.952 (13,9)	3.155	3.246 (2,6)	2.647 (2,2)	1.9o6 (1,6)	1.228
2.2	4o.93o (32,7)	19.898 (15,9)	1o.o54 (8,7)	1.252	1.71o (1,9)	1.497 (1,6)	1.597 (1,8)	.912
3.2	47.148 (29,3)	42.968 (26,7)	39.143 (24,3)	1.611	2.485 (1,4)	2.264 (1,3)	.998 (o,6)	1.752

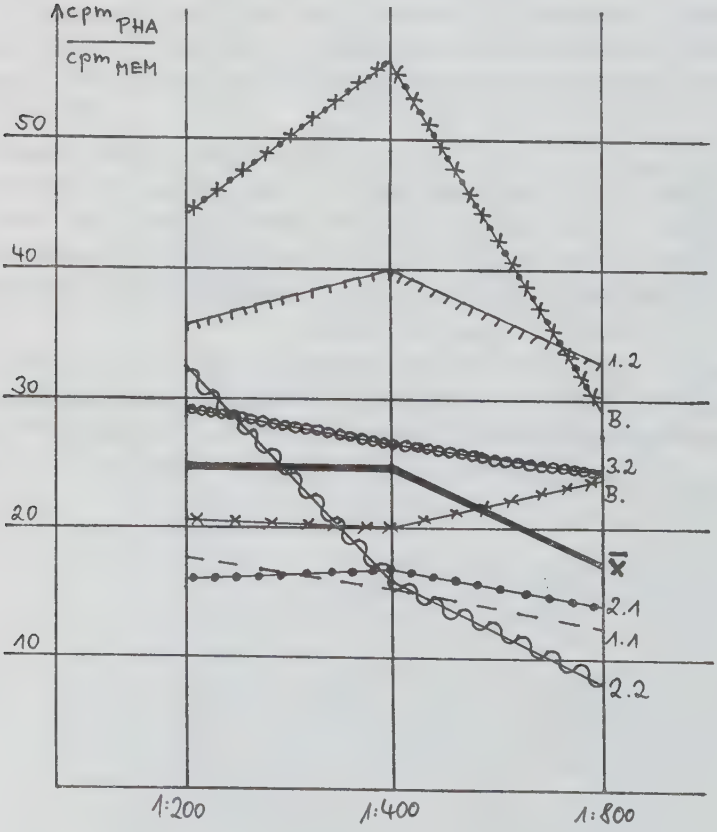
PHA = unspezifisches Antigen
PPD = Tuberculose-Antigen
MEM = Kontrolle ohne Antigen

Angaben in cpm= counts per minute (Zahlen in Klammern geben das Verhältnis des gemessenen Wertes zum MEM-Wert an).

Normalwerte für LTT / PHA:

(cpm)	1:2oo	1:4oo	1:8oo	MEM
nach 4 h	87.435 ± 36.7o6	95.o3o ± 7o.7o3	113.272 ± 7o.943	1.437 ± 1.o48

Abb. 9 : LTT - unspezifische Stimulation durch PHA.
Mittels ^{3}H-Thymidineinbau in Abhängigkeit der PHA-Konzentration (= Abszisse; Koordinate = Relativwerte gebildet aus den cpm von PHA zu den cpm des entsprechenden MEM - s. Tab.)
Die Kurven B zeigen das Verhalten der T-Lymphozyten im Durchschnittskollektiv.
Auffällig ist lediglich die starke negative Steigung bei 2.2.
Die Kurve $\bar{x}$ entspricht dem Mittelwert.



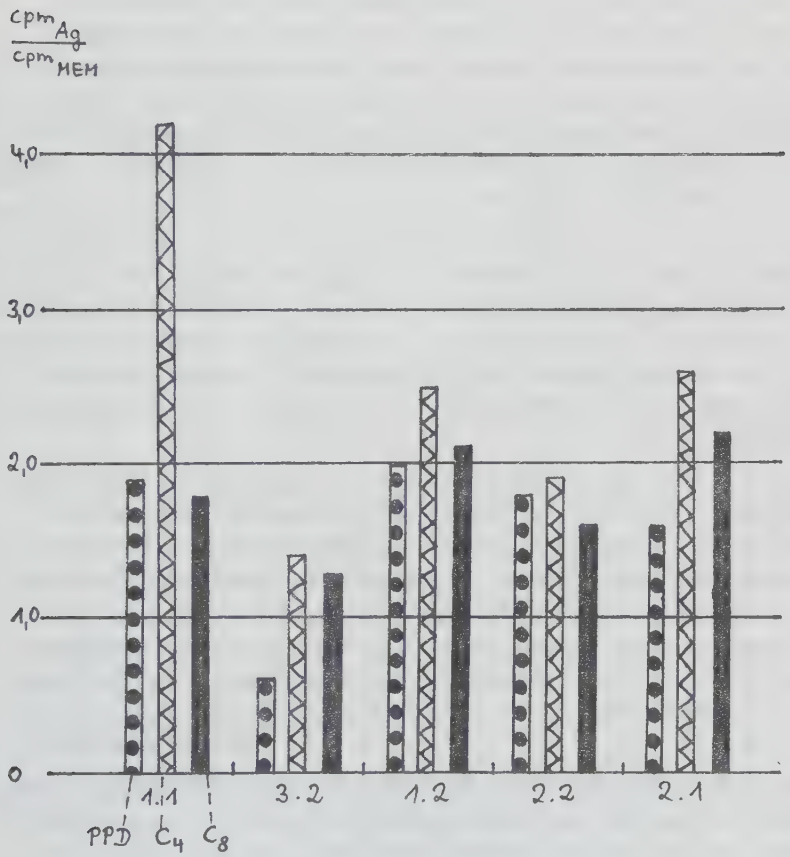


Abb.1o : LTT - spezifische Stimulation mit Candida- und Tuberculin-Ag.

PPD = Tuberculin-Ag 1o ug

C_4 = Candida-Ag 1,25 ug

C_8 = Candida-Ag o,625 ug

Aufgetragen sind die Relativwerte der cpm des entsprechenden Ag zu den cpm des Kulturmediums (s. Tab. V)

ad 8) Immunglobuline IgG, IgA, IgM und IgE:

Diese natürlichen Antikörper sind Komponenten des normalen Serums mit relativ stabilen Spiegeln, ohne daß dafür ein spezifischer Antigen-Stimulus bekannt wäre. Wie Németh (1974) aufgrund seiner Untersuchungen darstellt, besteht für die Gesamtsumme der Ak-Titer sowohl vom Alter als auch vom Geschlecht eine deutliche Abhängigkeit, die sich parallel bzw. reziprok in immunpathologischen Morbiditätsdaten wiederfindet.

So korrelieren z. B. die niedrigen Ig-Werte der ersten 4 Lebensjahre und ab der 8. Lebensdekade mit erhöhter Disposition zu Infektionen sowie Tumorerkrankungen, während die hohen Ig-Werte von Frauen zwischen 13 und 45 Jahren (sie liegen um 1o-2o % höher als bei gleichaltrigen Männern) der prozentualen Frequenz des SLE (systemischer Lupus erythematodes) bei Frauen dieser Altersgruppe entsprechen.

Als Ursachen für die unterschiedlichen Kurvenverläufe bei Frauen und Männern läßt sich nach Németh ein Zusammenhang mit Hormoneinflüssen denken, wobei das (die) Hormon (e) in beiden Geschlechtern vorkommen, unter 1o und über 7o Lebensjahren in etwa gleichen Konzentrationen vorliegen, bei Frauen im Fertilitätsalter einen höheren Spiegel haben soll (en) mit stets sinkenden Konzentrationen während der hormonalen Umstellung, die bei Mann und Frau zeitlich verschoben und in unterschiedlicher Schnelligkeit abläuft.

Außerdem ist durch zunehmend nachgewiesene Interaktionen zwischen humoraler und zellulärer Immunreaktion ein synergistischer zytotoxischer Effekt von zellulären Immunreaktionen und humoralen Antikörpern als pathogenetisches Moment in der Autoimmunpathologie möglich.

Eine relative humorale Immundefizienz liegt (nach Németh) dann vor, wenn die Summe der Ak-Spiegel nicht 5o % des Erwachsenennormalwertes erreicht, was klinischen Erfahrungen entspricht. Ausgenommen hiervon sind die als physiologisch zu betrachtenden relativen humoralen Immundefizienzen bei Kleinkindern und Greisen.

Tab. VI: Immunglobulinwerte (IgG, IgA, IgM in mg %, IgE in U/ml)

	IgG	IgA	IgM	IgE
Normbereich	8oo-18oo	1oo-33o	8o-22o	1o-6oo
1.1	38oo	646	384	26o
1.2	2566	2o5	175	29o
2.1	1896	233	371	175
2.2	1342	141	167	1o2
3.2	2486	77	167	66

Die Resultate der Immunglobulinbestimmungen sprechen gegen eine Defizienz der humoralen Abwehr in der Familie W. .

ad 9) Gewebeantikörper

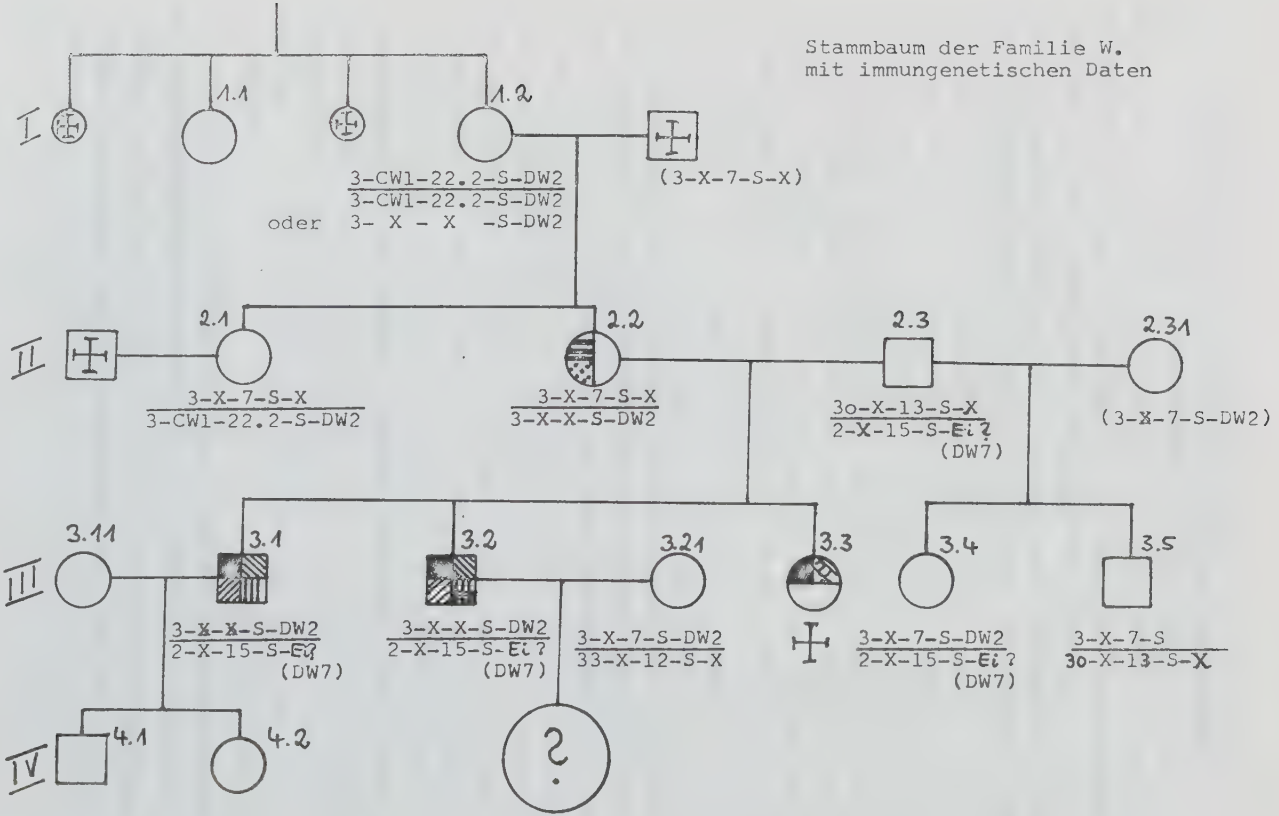
Organspezifische Antikörper konnten in keinem Serum nachgewiesen werden.

ad 1o) Karyotypisierung

Bei der Karyotypisierung wird das artspezifische zahlenmäßige und morphologische Verhalten des Chromosomensatzes beurteilt.

Es konnte bei der Patientenfamilie - speziell am Chromosomen Nr. 6 - keine massive Chromosomenveränderung festgestellt werden.

Stammbaum der Familie W.
mit immungenetischen Daten



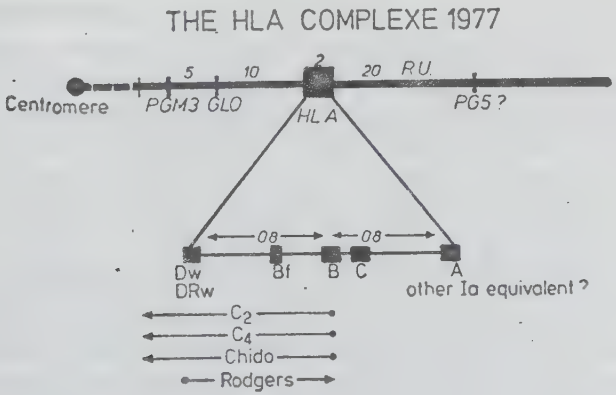
V. Diskussion

Für die genetische Beratung des Propositus wurden folgende Überlegungen als Arbeitshypothese angenommen:

Das familiäre Auftreten eines mehrere endokrine Drüsen befallenden Krankheitsbildes könnte auf ein pathologisches Immungeschehen zurückgeführt werden, das durch genetische Faktoren verursacht sein könnte, welche die erkrankten Geschwister mit ihrer Mutter gemeinsam haben könnten.

Durch die Forschung in den letzten Jahren steht das Chromosom Nr. 6 im Mittelpunkt der Immungenetik: praktisch sämtliche Funktionen der Immunerkennung, -vermittlung und -antwort werden beim Menschen von einem zwei bis drei Centimorgan langen Chromosomenabschnitt auf dem Chromosom Nr. 6 gesteuert, dem Major Histocompatibility Gene System (MHS).

Abb. 11: Der HLA-Gen-Komplex (Dausset 1978)



Seine Gene tragen synergistisch zur Erkennung von "Selbst" und "Nicht-selbst" bei, beseitigen als fremd erkannte Strukturen (Dausset 1978) und beeinflussen so die Zellinteraktionen wie Morphogenese, Erhaltung der Individualität und der Selbstinte-

grität. Bei kodominantem Vererbungsmodus sind mehrfache Kopplungsungleichgewichte bekannt, d.h. zwei oder mehrere Allele zweier benachbarter Genorte sind häufiger assoziiert als das Produkt der Einzelfrequenzen erwarten ließe (Kopplungsgruppen).

Drei Genklassen lassen sich im MHS unterscheiden:
1. Die Gene, die an der Immunantwort auf zellgebundene Antigene beteiligt sind (z. B. virusinfizierte oder chemisch veränderte Zellen) und die die Ausprägung von sog. target-Antigenen (Zielantigenen) in der Transplantationsreaktion kontrollieren (H-Antigene).

2. Die Gene, die an der Antikörper-Antwort auf lösliche Antigene beteiligt sind (Immune response gene associated = Ir, Ia, Lymphozytenaktivierende Determinanten) und

3. die Gene, die die Ausprägung gewisser Komplementkomponenten kontrollieren (besonders C_3-Aktivatoren).

Störungen dieser Regulationsmechanismen können Erklärungsgrundlage sein, daß bestimmte MHS-Genotypen mit der Empfänglichkeit für infektiöse oder autoimmunologische Krankheiten gekoppelt sind, sog. HLA-determinanten assoziierte Krankheiten. Allerdings ist durch Rekombinationsversuche allgemein anerkannt, daß nicht die HLA-Antigene selbst die Krankheitsempfänglichkeit beeinflussen, sondern Strukturen, die durch engstens benachbarte Gene codiert werden, also durch HLA-gekoppelte Gene, die mit den HLA-loci ein Kopplungsungleichgewicht (linkage disequilibrium) aufweisen. (Götze, S. 1 ff, S. 56 f.). Diese Immune response genes scheinen sehr nahe dem HLA-D-locus codiert zu sein (Histocompatibility Workshop 1977, Joint report;**(53)**; **Götze:S.** 57)

So lag auch den hier dargestellten Untersuchungen die Vorstellung zugrunde, daß die Suche nach einem defekten Abschnitt innerhalb dieser Kopplungsgruppen Aufschluß über immunpathologische Mechanismen zur Entstehung der Polyendokrinopathie geben könne. Daher wurden immunologische Parameter neben der Bestimmung der Allelenprodukte der HLA-Region geprüft. Die HLA-Region wurde innerhalb dieses Stammbaumes mit besonderer Gründlichkeit getestet. Sie schloß die serologische Bestimmung der A-B-C-Antigene, die Testung der D-Antigene mit Hilfe der gemischten Lympho-

zytenkultur und homozygoten Typisierungszellen ebenso ein wie die serologische Untersuchung des Bf-Systems, der Komplementkomponenten sowie daneben der Immunglobuline. Immunhistologisch wurde nach Gewebsantikörpern gesucht. Außerdem wurde die unspezifische Stimulierbarkeit einer Fraktion der T-Lymphozyten mit PHA und PPD geprüft. Bei der Karyotypisierung wurde nach Chromosomenaberrationen gefahndet.

Alle diese Parameter ergaben keine außerhalb der Norm liegenden Werte, d.h. ein immunologisches Substrat für die Ausprägung des Krankheitsbildes konnte mit den zur Verfügung stehenden Methoden nicht nachgewiesen werden.

Bei der Beurteilung der HLA-Daten im Stammbaum fallen folgende Besonderheiten auf:

1. Die vorliegenden, wichtig erscheinenden Haplotypen sind sehr selten, Krankheitshäufungen noch nicht bekannt. (Haplotyp-Frequenz von 3-22.2 = 9:10.000, d.h. Homozygotiefrequenz von $81:10^{8}$)

2. Die am schwersten betroffenen Geschwister (3.1, 3.2) sind HLA-identisch.

3. 2.1 und 2.2 sind im väterlichen Haplotyp identisch, im mütterlichen HLA- n o n - identisch; da 2.2 leicht affiziert ist, könnte diese Nichtidentität im mütterlichen Haplotyp mit der Krankheit in Bezug stehen.

4. Die Großmutter (1.2) weist sicher eine Homozygotie in den Orten A, Bf, DW 2 und DRw sowie bei dem DW2-assoziierten IA-Ag (7a+) auf, während - nach den Haplotypen der Töchter - eine Homozygotie im B- und C-locus nicht vorliegt.

Die Frequenz von DW 2 beträgt 15 %, allerdings in Kombination mit B7 (wie bei 3.21). Extrem selten ist die Verbindung von B 22.2 mit DW2; eine Homozygotie im locus DW2 (zumal zusammen mit B 22.2) kann nur durch die Abstammung aus einem Inzuchtgebiet oder aber durch ganz großen Zufall erklärt werden. Eine sorgfältige Analyse des Familienstammbuches schließt einen Inzest jedoch aus. Die Frage, ob überhaupt eine MHS-Homozygotie bei 1.2 vorliegt, kann - da es noch keinen sicheren Homozygotie-

test für die A-, B- und C-Antigene gibt - nicht entschieden werden. Die Segregation der beiden Haplotypen von 1.2 nach 2.1 und 2.2 läßt erkennen, daß die gesunde Tochter Brunhild (2.1) den vollständigen Haplotyp "A3-CW1-B22.2-S-DW2" geerbt hat, während die erkrankte Tochter Irmgard (2.2) einen mütterlichen Haplotyp "A3-x-x-S-DW2" aufweist, der zumindest am HLA-B-Genort ein blank-Allel aufweist. Dieser Haplotyp wird auch an die beiden erkrankten Söhne Christian und Gerd (3.1 und 3.2) weitergegeben, woraus ersichtlich wird, daß das Antigen A3 bei der Großmutter 1.2 in homozygoter Anlage vorliegt.

Für die loci B und C bleiben zwei Möglichkeiten:

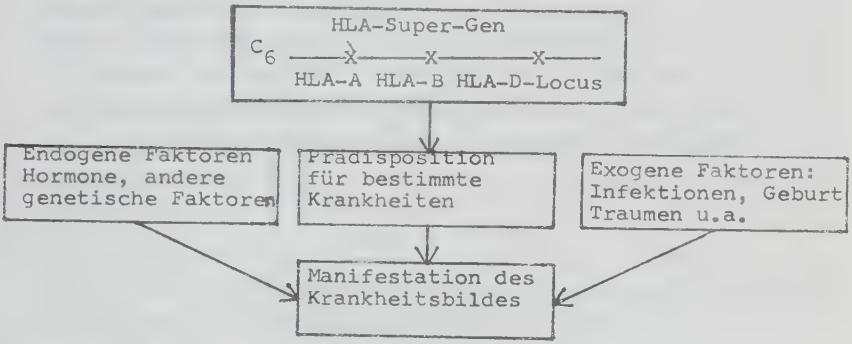
a) 1.2 ist in B und C homozygot; die Differenzen der mütterlichen Haplotypen bei 2.1 und 2.2 müßten dann mit einer Deletion erklärt werden. Beide Annahmen sind für sich alleine statistisch nicht wahrscheinlich, noch weniger deren Kombination. Dafür spricht jedoch die völlige Symptomfreiheit von Margarethe und Brunhild, währenddessen Irmgard (mit dem sicher unvollständigen Haplotypen) klinisch leicht betroffen erscheint. - Schließlich gibt es auch Familien mit der Neigung zu Chromosomenbrüchen etc. (Lenz, Weicker).

b) 1.2 ist bezügl. B und C heterozygot mit einem vollständigen und einem inkompletten Haplotypen. Da Margarethe (1.2) völlig gesund ist, hieße das allerdings, daß allein durch dieses Defektgen das Krankheitsbild nicht verursacht sein kann.

5. Die Verstärkung der Penetranz oder überhaupt der Komplexität des Krankheitsbildes von a) der (falls) heterozygoten, ganz gesunden Großmutter auf die leicht erkrankte Tochter Irmgard und b) von der leicht erkrankten Irmgard auf die deutlich polyendokrinopathischen Söhne ist mit dem Defektgen allein auch nicht zu erklären.

Denkbar wäre ein polygenetisch, polyfaktoriell bedingter Pathomechanismus (s. Abb.12)(Bertrams 1976), bei dem z. B. das Zusammentreffen einer (maternalen) "histokompatibilitätsdeterminierten Krankheitsempfänglichkeit" mit der gegebenen paternalen Genkonstellation aus der Disposition die definitive Erkrankung

entstehen läßt, oder daß sich der väterliche Haplotyp von Irmgard = 3-x-7-... protektiv auf die Funktionen auswirkt, die durch das Defektgen codiert werden (s. Schernthaner 1976). Dies könnte sich insofern positiv für das zu zeugende Kind auswirken, als auch Renate (3.2.1) in dem einen Haplotyp diese HLA-Kombination besitzt.



Schematische Darstellung der Entstehung HLA-Determinanten-assoziierter Krankheiten. (Abb. aus Bertrams, 1976)

Abb. 12

Autosomal dominante Vererbung vorausgesetzt, würde das genetische Risiko für das Ehepaar Gerd und Renate W. natürlich nur dann 5o% betragen, wenn sich eindeutig nachweisen ließe, daß der Haplotyp A3-x-x-S-DW2 als Defektgen erstmals im mütterlichen Genom (2.2) aufträte und somit die Kopplung von HLA-(assoziierten) Genen und Krankheitsempfänglichkeit zu vermuten wäre. Diese Deduktion ist jedoch (z. Zt. noch) nicht möglich, da sie nur mit der Fragestellung geklärt werden kann, ob die Großmutter wirklich an allen loci homozygot ist. Diesen Beweis zu führen, ist u. a. deshalb nicht gelungen, weil mit den derzeit möglichen Methoden die gegebenen, seltenen Spezifitäten nicht testbar sind. Es gibt (noch) keine B 22.2-spezifischen Seren (22.2 ist ein sehr seltenes und zudem nicht sehr starkes Antigen), die ein Dosisphänomen zeigen.

Auch die Absorptionsinhibitionsteste, bei denen über die Messung

der Restaktivität versucht wird, die Heterozygotie oder Homozygotie zu bestimmen, sind hier nicht eindeutig interpretierbar.

Die Analyse der DW 2 - assoziierten Antigene 7a, bei denen 1.2, 2.1 und 2.2 alle positiv, 3.1 und 3.2 hingegen negativ sein sollen (Wernet, mdl. Mitteilung), könnte für eine genetische Veränderung (Deletion, Mutation oder ein cross-over) sprechen, denkbar als z. B. Bruch zwischen DW2 und 7a+ bei der Weitergabe des Hyplotypen von 2.2 auf 3.1 und 3.2. (Diese Hypothese könnte vielleicht zu der Beobachtung von Peden 196o passen, daß der kindliche, nicht angeborene, also spät auftretende Hypopyrathyroidismus ohne Familienanamnese, ergo spontan entsteht.)

VI Konsequenzen und Perspektive für die genetische Beratung

Da die Hypothese einer rezessiven Vererbung verworfen werden kann, lassen sich die immungenetischen und immunologischen Parameter in der Familie des Propositus zusammenfassend so deuten, daß-trotz

1. vieler funktionell unbeeinträchtigter Daten,
2. nicht beeinflußter Parameter im Bereich der B- wie der T-Zellen -
3. eine - hypothetische, durch Deletion alterierte-Ir-Region zwischen A- und B- bzw. A- und Bf-locus zu Autoimmunreaktionen führen könnte, ohne serologisch nachweisbare Auffälligkeiten.

Dieser Ir-locus würde auf dem Chromosom Nr. 6 autosomal kodominant vererbt. Die immungenetische Forschung beim Menschen hat - bisher jedenfalls - den positiven Nachweis solch eines Immunantwortgens nicht erbracht, so daß das 5o %ige Risiko keineswegs sicher gegeben ist. Außerdem handelt es sich bei der Polyendokrinopathie um ein sicherlich multifaktoriell bedingtes Krankheitsgeschehen, dessen Ausprägung wohl durch das Zusammenwirken beider immungenetischer Haplotypen bestimmt wird.

Da die Ehefrau des Propositus aber ganz andere HLA-Haplotypen aufweist wie ihr Mann und ihr Schwiegervater, können Kinder des Ehepaars auf keinen Fall die gleichen HLA-Determinanten tragen wie der Propositus. Damit dürfte das genetische Risiko weiter vermindert werden.

Mit 25 % Wahrscheinlichkeit würden Kinder von 3.2 und 3.2.1 die immungenetische Konstellation von 2.2 haben; das könnte die Grundlage für einen sehr blanden Verlauf der Erkrankung darstellen, evt. über einen protektiven Effekt von 3-7.

Das Risiko für die Gesundheit des Kindes kann also wohl - mit Vorsicht - als relativ gering angenommen werden.

Zu erwägen wäre eine pränatale Diagnostik in Form der Amniozentese in der 16. Schwangerschaftswoche; allerdings kann eine HLA-Typisierung (zumal bei nicht eindeutigen HLA-determinierten

Krankheitsassoziationen) nicht als Indikation zur Interruptio anerkannt werden.

Nachdem die dargelegten Daten erarbeitet waren, schloß Herr Prof. Weicker am 2.1.1978 die eugenische Beratung des Ehepaares W. ab. Bei gegebener familiärer polyglandulärer Insuffizienz führte er bezüglich des genetischen Risikos folgendes aus:

In Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Rittner und durch großen persönlichen Einsatz von Fräulein cand. med. Gabriele Jetter haben wir in den vergangenen 1 1/2 Jahren bei den Geschwistern W., der gemeinsamen Mutter und deren Schwester und wiederum der Großmutter - und außerdem bei den Ehepartnern d.h. bei Frau Renate W. und dem von der Mutter geschiedenen Vater Bernhard sowie dessen beiden Kindern aus zweiter Ehe - eingehende Untersuchungen am HLA-Komplex vorgenommen. Das lag nahe, weil dieser Komplex mit mehreren anderen für die Immunantwort verantwortlichen Genen auf dem Chromosom Nr. 6 liegt und unmittelbar oder mittelbar - durch Kopplung oder Assoziation - Aufschluß über eine vererbbare immunologische Komponente zu geben versprach.

Tatsächlich hat sich gezeigt, daß die Mutter Irmgard W. und die beiden Söhne Christian und Gerd den gleichen HLA-Komplex besitzen, und daß die beiden Söhne auch den gleichen Komplex von ihrem Vater ererbt haben, obwohl für diese Übereinstimmung nur eine 25 %ige Wahrscheinlichkeit bestand. Es steht auch fest, daß dieser Komplex von der noch lebenden Großmutter ererbt worden ist, die für mehrere Komponenten desselben, vielleicht sogar für den ganzen, homozygot ist. Nähere Familienstudien haben keinen Anhalt dafür ergeben, daß ihre Eltern möglicherweise miteinander verwandt sind. - Im übrigen hat sich gezeigt, daß zwischen den HLA-Komplexen des Vaters und denen von Frau Renate W. keine besondere Ähnlichkeit besteht, so daß für die Kinder von Herrn Gerd W. auf keinen Fall die gleiche Kombination auftreten kann, wie sie bei ihm selbst vorliegt.

Zusammenfassung der eugenischen Beratung des Ehepaars W., Argelanderstraße, 53oo Bonn 1.

Gemäß der Erkenntnisse der letzten Jahre werden wohl alle Funktionen der Immunerkrankung, -vermittlung und -antwort beim Menschen von einem Chromosomenabschnitt des Chromosoms Nr. 6 gesteuert. Der auf diesem Abschnitt liegende, besonders differenzierte HLA-Komplex wurde deshalb zur möglichen Aufklärung eines genetisch gesteuerten Immungeschehens bei der mehrere endokrine Drüsen betreffenden Erkrankung der Geschwister W. in der Familie W. so eingehend wie möglich untersucht.

Dabei ergab sich eine völlige Übereinstimmung der beiden Brüder und eine Vererbung des möglicherweise für die Krankheit bedeutsamen Komplexes von Seiten der mütterlichen Großmutter. Diese ist für einen großen Teil, oder gar den ganzen Komplex homozygot; eine mögliche Verwandtenehe scheint jedoch nicht vorzuliegen.

Da nicht nur die Mutter, sondern auch der Vater W. an die beiden Söhne identische HLA-Komplexe vererbt hat, ist es besonders wichtig, daß festgestellt wurde, daß Frau Renate W. eine ganz andere HLA-Kombination aufweist wie ihr Schwiegervater, so daß zu erwartende Kinder des Ehepaars auf keinen Fall die gleiche Kombination zum väterlichen und mütterlichen HLA-Komplex aufweisen werden, wie die Brüder W.

Mit Vorsicht kann man aus den serologischen Untersuchungen den Schluß ziehen, daß die beiden Brüder W. eine für ihre Erkrankung verantwortliche Disposition dominant ererbt haben und auch mit einem 5o %igen Risiko für jedes Kind weiter vererben werden. Das Vorhandensein dieser Disposition bedeutet aber nicht, daß ihr Träger automatisch so schwer erkranken muß wie die beiden Brüder W. Das zeigt sich bei der deutlich weniger schwer betroffenen Mutter und bei der offenbar gesunden Großmutter. Es steht deshalb zu vermuten, daß auslösende Faktoren, die möglicherweise ebenfalls genetisch bedingt sind und die rein hypothetisch von dem Partner-HLA-Komplex herkommen könnten, notwendig sind. Insofern wird das 5o %ige Dispositionsrisiko der Kinder bezüglich einer Manifestation erheblich gemindert.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADDISON, T.:
On the constitutional and local effects of disease of suprarenal capsules.
in: A collection of the published writings of the late Thomas Addison, M. D. Physician to Guy's Hospital, London. New Sydenham Society, 1968.

2. ALBERT, E.D., MICKEY, M.R., TERASAKI, P.+ Ting, A:
Deduction of 214o HL-A haplotypes and segregation analysis in 535 families.
Transplant. Proc. 5: 215-221, 1973.

3. ALBRIGHT, F., REIFENSTEIN, E.C., Jr.:
The parathyroid glands and metabolic bone disease.
Baltimore, Williams & Wilkins Co, 1948, pp. 6 und 34.

4. ALPER, C.A., BOENISCH, T., WATSON, L.:
Genetic polymorphism in human glycine-rich ß-glycoprotein.
J. exp. Med. 135; 68-8o, 1972.

5. ANDERSEN, O.O.:
Anti-Insulin-Antibodies and late diabetic complications.
ACTA ENDOCRINOL (KBH) 83: 329-34o, 1976.

6. APPEL, G.B., HOLUB, D.A.:
The Syndrome of multiple endocrine gland insufficiency.
Am. J. Med. 61 (1): 129-133, 1976.

7. BAHRENBERG, G., GIESE, E.:
Statistische Methoden und ihre Anwendung in der Geographie.
Teubner Studienbücher Stuttgart, 1975: S. 29o

8. BARWICH, D.:
Familiär vorkommender Hypoparathyroidismus.
Med. Klinik 69 (49): 2o29-2o32, 1974.

9. BENSON, P.F., PARSONS, V.:
Hereditary hypoparathyroidism presenting with oedema in the neonatal period.
QuartJMed 33: 197-2o7, 1964.

1o. BEREZIN, S.W., STEIN, J.D.:
Idiopathic hypoparathyroidism: a case simulating epilepsy and brain tumor.
J. Pediat. 33: 346-351, 1948.

11. BERLIN, R.:
Addison's disease: familial incidence and occurence in association with pernicious anemia.
Acta Med. Scand. 144: 1-6, 1952.

12. BERTRAMS, J.:
HLA-Antigene und Krankheitsempfänglichkeit.
Dtsch. med. Wschr. 1o1: 178-184, 1976.

13. BILLING, R.J., HONIG, R., TERASAKI, P., PETERSON, P.:
The absence of B-cell antigen B2 from leukaemia cells and lymphoblastoid cell lines.
Lancet I: 1365-1367, Juni 1976.

14. BIRK, W., MLCZOCH, F.:
Zur Problematik des Syndroms von familiärer Moniliasis, Morbus Addison und Hypoparathyroidismus.
Wien. inn. Med. 44: 52o-527, 1963

15. BLACKBURN, C.R.B.:
The Management of chronic hypoparathyroid tetany.
Med. J. Australia I: 928-935, 1954.

16. BLIZZARD, R.M., CHEE, D., DAVIS, W.:
The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism.
Clin. Exp. Immunol 1: 119, 1966.

17. BLIZZARD, R.M., CHEE, D., DAVIS, W.:
The incidence of adrenal and other antibodies in the sera of patients with indiopathic adrenal insufficiency. (Addison's disease).
Clin. Exp. Immunol. 2: 19-3o, 1967.

18. BRAUN, W.:
Das Syndrom Hypocortizismus (Morbus Addison) mit Hypoparathyroidismus im Kindesalter.
Kinderärztl. Prax. 32: 2o7-21o, 1964.

19. BRONSKY, D., KUSHNER, D.S., DUBIN, A., SNAPPER, L.:
Idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: case reports and review of the literature.
Medicine (Baltimore) 37: 317-352, 1958.

2o. BUCHS, S.:
Familial hypoparathyroidism.
Ann. Paediat. 184: 364 ff., 1955.

21. BUCHS, S.:
Familial hypoparathyroidism.
Ann. Paeditr. 188: 124 ff, 1957.

22. CARTER, A.C., KAPLAN, S.A., DeMAYO, A.P., ROSENBLUM, D.J.:
An unusual case of idiopathicadrenal insufficiency,hypothyroidis and metastatic calcification.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 19 (II): 1633-1641, 1959.

23. CASPERSSON, T., ZECH, L., MODEST, E.J.:
Fluorescent labeling of chromosomal DNA: Superiority of quinacrine mustard to quinacrine.
Science 17o: 762, 197o.

24. CASTLEMAN, B., TOWNE, V.W.:
Case records of the Massachusetts General Hospital, case 4o361
N.Engl.J.Med. 251: 442-448, 1954.

25. CHAPTAL, J., JEAN, R., BONNET, H., GUILLAUMOT, R., MOREL, G.:
Hypoparathyroidie familiale. Etudes clinique, biologique et therapeutique.
Arch. fr. Pédiat. 17: 866-878, 196o.

26. CHILGREN, R.A., MEUWISSEN, H.J., QUIE, P.G., HONG, R.:
Chronic mucocutaneous candidiasis, deficiency of delayed hypersensitivity, and selective local antibody defect.
Lancet 2: 688, 1967.

27. CHILGREN, R.A., QUIE, P.A., MEUWISSEN, H.J., GOOD, R.A., HONG, R.:
The cellular immune defect in chronic mucocutaneous candidiasis.
Lancet 1: 268, 1969.

28. COLLINS-WILLIAMS, C.:
Idiopathic hypoparathyroidism withpapilledema in a boy six years of age.
Pediatrics 5: 998-1oo7, 195o.

29. CRAIG, J.M., SCHIFF, L.H., BOONE, J.E.:
Chronic moniliasis associated with Addison's disease.
Am. J. Dis. Child. 89: 669-684, 1955.

3o. DAUSSET, J.:
Der HLA-Komplex als basale Erkennungseinheit.

31. DIGEORGE, A.M., PASCHKIS, K.:
The syndrome of Addison's disease, hypoparathyroidism, and superficial moniliasis.
Am. J. Dis. Chil. 94: 476-478, 1957.

32. DRAKE, T.G., ALBRIGHT, F., BAUER, W., CASTLEMAN, B.:
Chronic idiopathic hypoparathyroidism. Report of six cases and autopsy findings in one.
Ann. intern. Med. 21: 1751-1765, 1939.

33. EISENBARTH, G.S., LEBOVITZ, H.E.:
Minireview: Immunogenetics of the polyglandular failure syndrome.
Life Sci. 22 (19): 1675-1684, 1978.

34. EISENBARTH, G.S., WILSON, P., WARD, F.,LEBOVITZ, H.E.:
HLA type and occurence of disease in familial polyglandular failure.
N. Engl. J. Med. 298 (2): 92-94, 1978

35. FANCONI, A.:
Hypoparathyroidismus im Kindesalter.
Ergeb. Inn. Med. Kinderheilk., Neue Folge 28. Band 1969.

36. FORBES, G.B.:
Clinical features of idiopathic hypoparathyroidism in children.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 64: 432-455, 1956.

37. McINTYRE GASS, J.D.:
The syndrome of keratoconjunctivitis, superficial moniliasis, idiopathic hypoparathyroidism and Addison's disease.
Am. J. Ophthalmol. 54: 660-674, 1962.

38. GRÄSBECK, R., KANTERO, I., SIURALA, M.:
Influence of calcium ions on vitamin B_{12} absorption in steatorrhoe and pernicious anemia.
Lancet 1: 234, 1959.

39. GÖTZE, D.:
The Major Histocompatibility System in Man and Animals.
1977 Springer Verlag.

4o. GROSSE-WILDE, H., NETZEL, B., MEMPEL, W., RUPPELT, W., BREHM, G., BERTRAMS, J., EWALD, R., LENHARD, V., RITTNER, Ch., SCHOLZ, S., ALBERT, E.D.:
Immunogenetics of LD determinants in man.
Histocompatibility testing 1975 (ed F. Kissmeyer-Nielsen): 526-532, Copenhagen:Munksgaard.

41. HARRISON, H.E.:
Idiopathic hypoparathyroidism.
Pediatrics 17: 442-448, 1956.

42. HARRISON, J.E., HITCHMAN, A.J.W., FINLAY, J.M. McNEILL, K.G.:
Calcium kinetic studies in patients with malabsorption syndrome.
Gastroenterology 56: 751-757, 1969.

43. HETZEL, B.S., ROBSON, H.N.:
The syndrome of hypoparathyroidism, Addison's disease and moniliasis.
Aust. Ann. Med. 7: 27-33, 1958.

44. HIEKKALA, H.:
Idiopathic hypoparathyroidism, adrenal insufficiency and moniliasis in children.
Ann. paediat. Fenn. 1o: 213-222, 1964.

45. HOWARD, J.E.:
Parathyroid hormone action: definition of problems.
Am. J. Med. 5o: 562-566, 1971.

46. HOWLAND, J., MARRIOT, W. KcK:
Calcium content of blood in infantile tetany and effect of treatment by calcium.
Quart. J. Med. 11: 289, 1918.

47. HUANG, S.W., MacLAREN, N.K.:
Insulin-dependant diabetes: a disease of autoaggression.
SCIENE 192 (4234): 64-66, 1976.

48. HUNG, W., MIGEON, C.J., PARROT, R.H.:
A possible autoimmune basis for Addison's disease in three siblings, one with idiopathic hypoparathyroidism, pernicious anemia and superficial moniliasis.
N. Engl. J. Med. 269: 658-663, 1963.

49. HURWITZ, L.J.:
Spontaneous hypoparathyroidism with megaloblastic anemia.
Lancet Febr. 1956, 234-235.

5o. IRVINE, W.J., STEWART, A.G., SCARTH, L.:
A clinical and immunological study of adrenocortical insufficiency (Addison's disease).
Clin. Exp. Immunol. 2: 31-69, 1967.

51. JACKSON, I.M.D., WHYTE, W.G.:
Addison's disease in association with idiopathic hypoparathyroidism.
J. clin. Endocr. 27: 348-354, 1967.

52. JACKSON, W.P.V.:
Letters to the editor: Steatorrhoea and hypoparathyroidism.
Lancet 272: 1o86-1o87, 1957.

53. Joint-Report of the German Region.
Histocompatibility Workshop 1977 (Oxford).

54. JOKSIMOVIĆ, I., e.a.:
Syndrome of candidiasis-hypoparathyroidism-Addison's disease.
Srpski Arh. Celok. Lek. (Beograd) 1o3 (1): 1-1o, Jan. 1975.

55. KENNY, F.M., HOLLIDAY, M.A.:
Hypoparathyroidism, moniliasis, Addison's and Hashimoto's disease.
N. Engl. J. Med. 271: 7o8-713, 1964.

56. KIRKPATRICK, C.H., RICH, R.R., BENNETT:
Chronic mucocutaneous candidiasis: modelbuilding in cellular immunity.
Ann. Intern. Med. 74: 955, 1971.

57. KREBS, A., KUSKE, H.:
Chronischer Befall von Mundschleimhaut und Nägeln mit Soor (Candida albicans) als Leitsystem für primären (idiopathischen) Hypoparathyreoidismus.
Hautarzt 21(9) 4oo-4o6, 197o.

58. KUCKHARDT, A.B., GOLDBERG, B.:
Preservation of the life of completely parathyroidectomized Dogs.
J.A.M.A. 8o: 79, 1923.

59. KUNIN, A.S., MacKAY, B.R., BURNS, S.L., HALBERSTAM, M.J.:
The syndrome of hypoparathyroidism and adrenocortical insufficiency, a possible sequel of hepatitis.
Am. J. Med. 34: 856-866, 1963.

6o. LABHART, A.:
Klinik der inneren Sekretion.
Springer Verlag, 2. neubearbeitete Aufl. 1971: 1o43-1o46.

61. LACHMANN, A.:
Hypoparathyroidism in Denmark: clinical study.
Acta med. Scand. Supp. 121: 1-269, 1941.

62. LEIFER, E., HOLLANDER, W.:
Idiopathic hypoparathyroidism and chronic adrenal insufficiency: a case report.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 13: 1264-1269, 1953.

63. LELONG, M., CANLORBE, P., LAGRUE, G., BADER, J.-Cl.:
Syndrome d'hypoparathyridie familiale avec hypercalciurie.
AnnPédiat 44: 253-268, 1968.

64. LENZ, W.:
Medizinische Genetik.
dtv / Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. neubearbeitete Auflage 197o.

65. LEONARD, M.F.:
Chronic idiopathic hypoparathyroidism with superimposed Addison's disease in a child.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 6: 493-5o6, 1946.

66. MacCALLUM, W.B., VOEGTLIN, C.:
On the relation of the parathyroid gland to calcium metabolism and to tetany.
J. Exper. Med. 11: 118, 19o9.

67. McINTYRE, P.A., HAHN, R., CONLEY, C.L., GLASS, B.:
Genetic factors in predisposition to pernicious anemia.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 1o4: 3o9-342, 1959.

68. McLEAN, M.M.:
Chronic hypoparathyroidism associated with moniliasis.
Arch. Dis. Child. 29: 419-421, 1954.

69. McMAHON, F.G., COOKSON, D.U., KABLER, J.D., INHORN, S.L.:
Idiopathic hypoparathyroidism and idiopathic adrenal cortical insufficiency occuring with cystic fibrosis of the pancreas.
Ann. Intern. Med. 51 (1): 371-384, 1959.

7o. MALLOY, B.M., WOODRUFF, C.W.:
Addison's disease in three six-year-old boys.
Amer. J. Dis. Child. 95: 364-369, 1958.

71. MANKE, H.-G.:
Immunologische und allergische Krankheiten.
in: Schettler, Innere Medizin II, Thieme Verlag Stgt, 1976: 479 ff.

72. MARIEB, N.J., MELBY, J.C., LYALL, S.S.:
Isolated hypoaldosteronism associated with idiopathic hypoparathyroidism.
Arch. Intern. Med. 134: 424-429, 1974.

73. MASS. GEN. HOSP., Case records =
CASTLEMAN, B., TOWNE, V.W.

74. MORSE, W.I., COCHRANE, W.A., LANDRIGAN, P.L.:
Familial hypoparathyroidism with pernicious anemia, steatorrhoe, and adrenocortical insufficiency. A variant of mucoviscidosis.
N. Engl. J. Med. 264: 1021-1026, 1961.

75. NAEF, R.W., ADLE, E.H.:
Idiopathic hypoparathyroidism: a case report.
Ann. Intern. Med. 50: 495-505, 1959.

76. NELSON, P.G., PYKE, D.A., GAMBLE, D.R.:
Viruses and the aetiology of diabetes: a study in identical twins.
Br. Med. J. 4 (5991): 249-251, 1975.

77. NEMETH, C.:
Age and sex dependent connection between natural antibody levels and immunopathological phenomena.
Annali Sclavc (Siena) 16 (3): 271-284, Mai/Juni 1974.

78. NERUP, J.:
Addison's disease - a review of some clinical, pathological and immunological features.
Dan. Med. Bull. 21 (6): 201-217, Oct. 74.

79. NERUP, J.:
ADDISON's disease - clinical studies. A report of lo8 cases.
ACTA ENDOCRINOL (KBH) 76: 127-141, 1974.

8o. NERUP, J.:
ADDISON's disease - serological studies.
Acta endocrinol (Kbh) 76: 142-158, 1974.

81 NOWELL, P.C.:
Phytohemagglutinin: An initiator of mitosis in cultures of normal human leukocytes.
Cancer Res. 2o: 462-466, 196o.

82. PAPADATOS, C., KLEIN, R.:
Addison's disease in a boy with hypoparathyroidism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 14: 653-66o, 1954.

83. PEDEN, V.H.:
True idiopathic hypoparathyroidism as a sex-linked recessive trait.
Am. J. Hum. Genet. 12: 323-337, 196o.

84. PEDERSEN, K.O.:
Hypercalcaemia in ADDISON's disease.
ActaMedScand 181:691-698, 1967.

85. PERLMUTTER, M., ELLISON, R.R., NORSA, L., KANTROWITZ, A.R.:
Idiopathic hypoparathyroidism and Addison's disease (Case reports)
Am. J. Med. 21: 634-643, 1956.

86. PLATZ, P., RYDER, L., STAUB NIELSEN, L., SVEJGAARD, A., THOMSEN, M., NERUP, J., CHRISTY, M.:
HL-A and idiopathic Addison's disease.
Lancet II (1): 289, 1974.

87. QUINTO, M.G., LEIKIN, S.L., HUNG, W.:
Pernicious anemia in a young girl associated with idiopathic hypoparathyroidism, familial ddison's disease and moniliasis.
J. Pediatr. 64: 241-247, 1964.

88. RACZYNSKA, A., RACZYNSKI, A., WOJCIECHOWSKA, U., KASPERLIK-ZALUSKA, A.:
Syndrome of pluriglandular insuffiency probably owing to autoagression.
Endokrin.Pol. 25 (6): 477-485, 1974.

89. RASMUSSEN, H.:
Ionic and hormonal control of calcium homeostasis.
Am. J. Med. 5o: 567-588.

9o. REISNER, D.J., ELLSWOTH, R.M.:
Coexistent idiopathic hypoparathyroidism and pernicious anemia in a young girl: case report.
AnnInternMed. 43: 1116-1124, 1955.

91: RINGELMANN, R., OPFERKUCH,W., RÖLLINGHOFF, M., LOOS, M.:
Komplementmessungen mit Hilfe des Mikrolitersystems.
Z. med. Mikrobiol. u. Immunol. 154; 329-343, 1969.

92: RITTNER, Ch.:
Genetic loci of components of the classical and alternate pathway of complement activation: a new dimension of the immunogenetic linkage group (HLA) on chromosome No. 6 in man.
Humangenetik 35: 1-2o, 1976

93: RITTNER, Ch., GROSSE-WILDE, H., RITTNER, B., NETZEL, B., SCHOLZ, S., LORENZ, H., ALBERT, E.D.:
Linkage group HL-A-MLC-Bf (Properdin factor B).
Humangenetik 27/ 173-183, 1975.

94. RITTNER, Ch., OPFERKUCH, W., WELLEK, B., GROSSE-WILDE, H., WERNET, P.:
Lack of linkage between gene(s) controlling the synthesis of the seventh component of complement and the HLA region on chromosome no. 6 in man.
Hum. Genet. 34; 137-142, 1976

95. RUBINSTEIN, P., SUCIN-FOCA, N., NICHOLSON, J.F., FOTINO, M., MOLINARO, A., HARISIADIS, L., HARDY, M.A., REEMSTMA, K., ALLEN, F.H.:
The HLA System in the families of patients with iuvenile diabetes mellitus.
J. Exp. Med. 143: 1277-82, 1976

96. RYDER, L.P., NIELSEN, L.S., SVEJGAARD, A.:
Associations between HL-A histocompatibility antigens and non-malignant diseases.
Humangenetik 25: 251-164, 1974.

97. SALVESEN:
Function of the parathyroids.
J. Biol. Chem. 56: 443, 1923.

98. SALVESEN:
Effect of administration of calcium salts on the inorganic composition of blood.
J. Biol. Chem. 6o: 327, 1924

99. SALVESEN, H.A., BÖE, J.:
Idiopathic hypoparatyhroidism.
Acta Endocrinol. (Kbh) 14: 214-226, 1953.

loo. SANO, T., NIHEI, J., SUZUKI, M., SATO, N.:
Chronischer idiopathischer Hypoparathyroidismus mit Moniliasis.
Helv. Paediat. Acta 11: 653-659, 1956.

101. SCHERNTHANER, G., ERD, W., LUDWIG, H., PLACHETA, P.:
Klinische und immunologische Untersuchungen bei der idiopathischen Nebenniereninsuffizienz.
Wien. Klin. Wochenschr. 87: 297-300, 1975.

102. SCHETTLER, G.:
Innere Medizin, Bd. II, S. 509 f.
Thieme Verlag Stuttgart 1976.

103. SCHNEIDER, A.B, SHERWOOD, L.M.:
Pathogenesis and management of hypoparathyroidism and other hypocalcemic disorders.
Metabolism 24 (7): 871-898, Jul 1975.

104. SCHWINGER, E., ROERS, H., RITTNER, Ch.:
Studien an Patienten mit DOWN-Syndrom.III. Fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen.
Z. Kinderheilk. 111: 217-222, 1971.

105. SeMoSuh, TASHJIAN, A.H., MATSUO, N., PARKINSON,D., FRASER,D.:
Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia: normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function.
J. Clin. Invest. 52 (1): 153-160, Jan. 1973.

106. SEVRINGHAUS, E.L.:
Activated sterols and calcium salts in treatment of parathyroid tetany.
Am. J. med. Sci. 203: 726-731, 1942.

107. SJÖBERG, K.H.:
Moniliasis-an internal disease? Three cases of idiopathic hypoparathyroidism with moniliasis, steatorrhea, primary amenorrhea and pernicious anemia.
Acta med. scand. 179: 157-166, 1966.

1o8. SPINNER, M.W., BLIZZARD, R.M., CHILDS, B.:
Clinical and genetic heterogeneity in idiopathic Addison's disease and hypoparathyroidism.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 28: 795-8o4, 1968.

1o9. SPINNER, M.W., BLIZZARD, R.M. GIBBS, J., ABBEY, H., CHILDS, B.:
Familial distributions of organ specific antibodies in the blood of patients with Addison's disease and hypoparathyroidism and their relatives.
Clin. Exp. Immunol. 5: 461-468, 1969.

11o. STEINBERG, H., WALDRON, B.R.:
Idiopathic hypoparathyroidism: an analysis of fifty two cases, including the report of a new case.
Medicine 31: 133-154, 1952.

111. SUTPHIN, A., ALBRIGHT, F., McCUNE, D.H.:
Five cases (three in siblings) of idiopathic hypoparathyroidism associated with moniliasis.
J. clin. Endocrinol. Metab. 3: 625-634, 1943.

112. SWEETNAM, W.P.:
Juvenile familial endocrinopathy.
Lancet I: 463-465, 1966.

113. SZCZEPANSKA, H., SAPIECHA, H.:
Addison's disease with hypofunction of the parathyroid glands.
Arch. Dis. Childh. 34: 498-5oo, 1959.

114. TARGOVNIK, J.H., RODMAN, J.S., SHERWOOD, L.M.:
Regulation of parathyroid hormone secretion in vitro: quantitative aspects of calcium and magnesium ion control.
Endocrinology 88, 2: 1477-1482, 1971.

115. TALBOT, N.B., BUTLER, A.M., MacLACHLAN, E.A.:
The effect of testosterone and allied compounds on the mineral, nitrogen, and carbohydrate metabolism of a girl with Addison's disease.
J. Clin. Invest. 22: 583-593, 1943.

116. TALBOT, N.B., SOBEL, E.H., McARTHUR, J.W., CRAWFORD, J.D.:
Functional endocrinology from birth through adolescence.
Havard University Press, Cambridge (Mass.): 2oo-2o1, 1952.

117. TAYBI, H., KEELE, D.:
Hypoparatyhroidism: a review of the literature and report of two cases in sisters, one with staetorrhea and intestinal pseudo-obstruction.
Am. J. Roentgenol. 88: 432-442, 1962.

118. TEISBERG, P.:
High voltage agarose gel electrophoresis in the study of the C3 polymorphism.
Vox Sang. (Basel) 19: 47-56, 197o.

119. TERASAKI, P.I., McCLELLAND, J.D.:
Microdroplet assay of human serum cytotoxins.
Nature 2o4: 998-1ooo, 1964.

12o. THORPE, E.S., HANDLEY, E.H.:
Chronic tetany and chronic mycelial stomatits in a child aged four and one-half years.
Am. J. Dis. Child. 38: 328-338, 1929.

121. VISAKORPI, J.K., GERBER, M.:
Hypoparathyroidism with steatorrhea and some features of pernicious anemia in a 5-year-old girl.
Ann. Paediat. Fenn. 9: 128-137, 1963.

122. WAGNER, R.:
The syndrome of chronic hypoparathyroidism, Addison's disease and superficial moniliasis.
Exp. Med. Surg. 18: 157-16o, 196o.

123. WEICKER, H.:
Vererbung - Die Mutation als pathologisch-physiologisches Phänomen der Vererbung in:
Siegenthaler, W.:
Klinische Pathophysiologie Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1973 (S. 19)

124. WELLEK, B., OPFERKUCH, W.:
A case of deficiency of the seventh component of complement in man.
Clin. exp. Immunol. 19: 223-235, 1975.

125. WERNET, P.:
Human Iatype alloantigenes: methods of detection, aspects of chemistry and biology, markers for disease states.
Transplant. Rev. 3o: in press.

126. WERNET, P., WINCHESTER, R.J., DUPONT, B., KUNKEL, H.G., RIEBER, E.P., JERSILD, C., CINNINGHAM-RUNDLESS, C., SVEJGAARD, A.:
Histocompatibility Testing 1975.
Published by Munksgaard, Copenhagen, Denmark.

127. WESSELS, F., HRUBESCH, M., SAMIZADEH, A., HOFMANN, V., HERMESMEYER, M., WAGNER, H.:
Beziehungen zwischen Magnesium, Calcium- und Parathormonstoffwechsel.
Med. Klin. 73 (19): 7o5-7o9, 1978.

128. WHITACKER, J., LANING, B.H., ESSELBORN, V.M., WILLIAMS, R.R.:
The syndrome of familial juvenile hypoadrenocortisism, hypoparathyroidism and superficial moniliasis.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 16: 1374-1387, 1956.

129. WILLIAMS, E., WOOD, C.:
The syndrom of hypoparathyroidism and steatorrhea.
Arch. Dis. Child, 34: 3o2-3o6, 1959.

13o. WISE, B., HART, J.C.:
Idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: observations on the electroencephalogram in hypocaldemia.
Arch. Neruol. Psych. 68: 78-93, 1952.

131. WUEPPER, K.D., FUDENBERG, H.H.:
Moniliasis, 'autoimmune' polyendocrinopathy, and immunological family study.
Clin. Exp. Immonol. 2: 71-82, 1967.

132. YOON, J.W., NOTKINS, A.L.:
Virus-induced diabetes mellitus.
J. Exp. Med. 143 (5): 117o-1185, 1976.

133. ZUPPINGER, K., MOSER, H., TÖNZ, O.:
Hypoparathyroidismus und megaloblastäre Anämie.
Ann. paediat. (Basel) 2o6: 235-236, 1966.

VIII Lebenslauf

Ich, Gabriele Jetter, bin am 21. April 1953 in Bonn geboren. Mein Vater Hermann Jetter ist seit 1949 als Beamter im Bundespräsidialamt tätig; meine Mutter Annegret Jetter ist Hausfrau. Geschwister habe ich keine.

Ostern 1959 wurde ich in die Karl-Simrock-Schule, Bonn-Süd, eingeschult und wechselte 1963 in die Elly-Heuss-Knapp-Schule der Stadt Bonn über, auf deren Neusprachlichem Gymnasium ich im Sommer 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Zum Wintersemester 1971/72 erfolgte meine Zulassung zum Studium der Humanmedizin an der Universität Köln, wo ich im Sommer 1972 das Vorphysikum und im Frühjahr 1974 das Physikum bestand. Für das klinische Studium wechselte ich die Universität und immatrikulierte mich im April 1974 in Bonn, wo ich im März 1975 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung erfolgreich ablegte. Danach begann ich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Weicker (Humangenetik) meine Promotionsarbeit.

Nach Bestehen des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung in Bonn im August 1977 wechselte ich nach Hannover, wo ich als Studentin der Medizinischen Hochschule das Praktische Jahr absolvierte und mit dem dritten Teil des Staatsexamens mein Studium im November 1978 beendete.

Die Facharztweiterbildung habe ich in der Gynäkologie begonnen.